

Université de Montréal

**Syndrome de tremblements épisodiques
de la tête chez le bouledogue anglais: prévalence,
sémiologie et investigation diagnostique**

par Stéphanie Dugas

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en sciences vétérinaires option sciences cliniques

Décembre 2016

© Stéphanie Dugas, 2016

Résumé

Plusieurs bouledogues anglais (BA) présentaient des tremblements de tête. Les 3 objectifs de ce projet étaient de déterminer la prévalence du syndrome de tremblements épisodiques de la tête (STET) chez les BA du Québec, caractériser la sémiologie du syndrome et déterminer s'il y a une cause sous-jacente. L'étude de prévalence a été complétée en contactant tous les propriétaires de BA présentés au Centre Hospitalier Universitaire vétérinaire entre 2005 et 2012. Vingt-deux des 116 répondants ont confirmé la présence d'épisodes de STET, affirmant une prévalence de 19% (CI 95% 12.3-27.3%) de STET chez les BA québécois. Le mâle est prédisposé au STET ($p=0.017$). Une étude rétrospective par questionnaire effectuée en ligne auprès des propriétaires de BA atteints a ensuite été complétée. Les 71 questionnaires retenus ont été analysés au moyen de statistiques descriptives. Le STET est caractérisé par un tremblement rapide de la tête débutant à 1.7 an d'âge (médiane), d'une durée de moins de trente minutes, de fréquence variable, occasionnellement déclenché par un stress et qui peut parfois être interrompu. Les tremblements causent de l'anxiété, mais sont autrement bénins et disparaissent spontanément dans 40% des cas. L'investigation diagnostique détaillée incluant des examens neurologique, sanguins, urinaires, de fonctions endocriniennes, d'imagerie par résonance magnétique du cerveau, d'électroencéphalographie, d'électromyographie et d'analyse du liquide céphalorachidien chez 5 BA atteints n'a pas révélé d'anomalie métabolique ou anatomique significative. En conclusion, le STET est une condition fréquente, mais bénigne chez le BA, dont la physiopathologie demeure indéterminée. Il est nécessaire de reconnaître ce syndrome afin d'éviter des traitements inutiles et potentiellement néfastes.

Mots-clés : chien, bouledogue anglais, tremblement, dyskinésie, épilepsie

Abstract

Many English bulldogs (EB) were presenting head tremors. The 3 objectives of this study were to determine the prevalence of Episodic Head Tremor Syndrome (EHTS) in Quebec's EB, to characterize the semiology of the syndrome and to determine if there is an underlying cause to this syndrome. The prevalence study was completed by contacting all the owners of EB presented to the *Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire* between 2005 and 2012. Twenty-two of 116 owners confirmed the presence of EHTS episodes, resulting in a prevalence of 19% (CI 95% 12.3-27.3%) of EHTS in Quebec's EB. A male sex predisposition was identified ($p=0.017$). The retrospective study was conducted using an online detailed survey submitted to affected EB's owners that voluntarily enrolled in the study. The 71 retained surveys were analyzed using descriptive statistics. EHTS is characterized by rapid head tremors that start at approximately 1.7 years of age (median), are less than 30 minutes in duration, of variable frequency, occasionally triggered by stress, and can sometimes be interrupted. The tremors cause anxiety but are otherwise benign and have a spontaneous resolution rate of 40%. Amongst the 5 affected EB that underwent diagnostic testing (neurological examination, bloodwork, urinalysis, endocrine function testing, brain magnetic resonance imaging, electroencephalography, electromyography and cerebrospinal fluid analysis), no underlying anatomical or metabolic abnormality was identified. In conclusion, EHTS is a common but benign condition in EB. The pathophysiology is still undetermined. This syndrome needs recognition to avoid useless and potentially harmful treatment.

Keywords: dog, English bulldog, tremors, dyskinesia, epilepsy

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations	viii
Dédicace.....	ix
Remerciements.....	x
Avant-propos.....	1
Introduction	2
Chapitre 1 : Recension de la littérature	4
1.1 Tremblements et désordres du mouvement involontaire : définitions et classifications.....	4
1.2 Tremblements épisodiques de la tête chez le chien	9
1.2.1 Tremblements épisodiques de la tête chez le bouledogue anglais.....	11
1.2.2 Tremblements épisodiques de la tête chez le Doberman Pinscher.....	13
1.3 Dyskinésies paroxysmales et syndrome de tremblements communs chez l'homme	14
1.4 Épilepsie idiopathique canine	18
1.5 Particularités du bouledogue anglais	19
Objectifs et hypothèses	21
Chapitre 2 : Méthodologie.....	22
2.1 Phase 1 : Étude de prévalence	22
2.2 Phase 2 : Questionnaire électronique rétrospectif.....	22
2.3 Phase 3 : Investigation diagnostique prospective	23

Chapitre 3 : Manuscrit de l'article «Episodic head tremor syndrome in English Bulldogs: prevalence, semiology and diagnostic investigation»	26
3.1 Abstract.....	26
3.2 Abbreviations.....	27
3.3 Introduction	28
3.4 Material and methods	29
3.4.1 Prevalence study.....	29
3.4.2 Survey.....	30
3.4.3 Diagnostic investigation	31
3.5 Results	33
3.5.1 Prevalence	33
3.5.2 Survey: The population surveyed	34
3.5.3 Survey: Description of the episodes.....	35
3.5.4 Survey: The first episode	36
3.5.5 Survey: Triggers, interruptions, onset time, and length of episodes	36
3.5.6. Survey: Posture and behavior during episodes	38
3.5.7 Survey: Evolution of episodes.....	38
3.5.8 Survey: Diagnosis and treatment of episodes.....	39
3.5.9 Survey: Concomitant conditions.....	40
3.5.10 Video analysis.....	40
3.5.11 Diagnostic investigation	40
3.6 Discussion	41
3.7 Footnotes	47
3.8 References.....	48
3.9 Table and figures to accompany article	50
Discussion	54
Conclusion	58
Bibliographie.....	59
Annexe 1 : Questionnaire téléphonique standardisé pour étude de prévalence	i
Annexe 2 : Modèle de courriel standardisé étude de prévalence	iv

Annexe 3 : Questionnaire détaillé STET, version française.....	v
Annexe 4 : Questionnaire détaillé STET, version anglaise	xxv
Annexe 5 : Formulaire de consentement.....	xlvi
Annexe 6 : Protocole d'anesthésie générale	l

Liste des tableaux

Tableau I. Classification des mouvements involontaires selon l'origine neuroanatomique, tiré de l'article <i>Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches</i> ⁴	5
Tableau II. Définitions des mouvements involontaires principaux, selon l'article <i>Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches</i> ⁴	7
Tableau III. Classification des tremblements selon le Consensus du Movement Disorder Society de 1998 tiré de l'article <i>Tremor entities and their classification : an update</i> ¹⁷	8
Tableau IV. Sémiologie du STET chez les DP tiré de l'article <i>An inherited episodic head tremor syndrome in the Doberman Pinscher dogs</i> ¹	13
Tableau V. Results of diagnostic tests in 5 English Bulldogs. Abbreviations: WNL = within normal limits. Table 1. in article.....	51

Liste des figures

Figure 1. Classification des tremblements chez le chien proposée en 2016 dans l'article <i>Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches</i> ⁴	5
Figure 2. Résumé de la classification des mouvements involontaires.....	7
Figure 3. Montage référentiel EEG.....	25
Figure 4. Survey results regarding the duration (A, C, E and G), number (B) and frequency (D, F) of episodes of EHTS. Figure 1. in article.....	50

Liste des abréviations

ACTH : hormone adrénocorticotropique / *adrenocorticotropic hormone*

BA : bouledogues anglais

BHDS : *bobble head doll syndrome* / syndrome de la poupée à tête ballottante

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire

DP : doberman pinscher

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électromyographie

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

PNH : hyperexcitabilité des nerfs périphériques / *peripheral nerve excitability*

PKD/DPK : *paroxysmal kinesigenic dyskinesia* / dyskinésie paroxysmale kinésigénique

PNKD/DPNK : *paroxysmal non kinesigenic dyskinesia* / dyskinesia paroxysmale non kinésigénique

STET : syndrome de tremblements épisodiques de la tête

Dédicace

*À ma mère, France-Lynn, qui m'a toujours poussé à persévérer et finir ce que je commence.
Sans toi, je ne saurais pas où je suis aujourd'hui et ce projet serait inachevé... J'espère que je
serai une aussi bonne mère pour ma fille que tu l'as été pour moi. Je persévérerai dans ce
projet de famille aussi, c'est certain. Je t'aime.*

Remerciements

Ce projet n'aurait pu être complété sans l'aide et l'esprit pro-actif de Lili Bergeron; merci Lili. Le sondage en ligne a été le fruit du travail acharné d'Odette Hélie et je lui en suis extrêmement reconnaissante. Dr Florin Amzica m'a initiée de bon cœur et avec tant de générosité aux mystères de l'électroencéphalographie après une rencontre fortuite à travers mon patient Dante et son propriétaire, son collègue de travail. Ce fut un plaisir de le consulter et de découvrir sa passion pour la recherche.

Je tiens également à remercier l'équipe administrative et technique du CHUV, les propriétaires de bouledogues participants, l'AMVQ, l'OMVQ, l'OVMA, le Club Canin Canadien, le *Bulldog Club of America* et le *Bulldog Club of Central Canada* pour leur enthousiasme continu face au projet et leur participation.

Madame Christine Blondin, technicienne en gestion de dossiers au Secrétariat aux affaires étudiantes, a été d'un grand support et a fait preuve de compassion inégalée durant les épreuves des 3 dernières années. Merci de m'avoir aidée à achever ce projet chère Christine.

Enfin, je veux remercier du fonds du cœur mon mentor, Dre Joane Parent, pour sa patience et son support continu à travers le parcours long et tumultueux, semé d'obstacle, qu'a été ce projet de maîtrise; ta persistance et ta compréhension m'ont fait chaud au cœur et te valent toute ma reconnaissance.

Avant-propos

Au moment d'entreprendre ce projet de maîtrise en 2011, il existait très peu d'information tangible à propos du Syndrome de tremblements épisodiques (STET). Les éleveurs de bouledogues anglais se voyaient présenter de jeunes chiens provenant de leur élevage, par des propriétaires apeurés par ces tremblements de tête inquiétants, ou paniquaient en voyant leurs propres reproducteurs commencer à avoir des épisodes de tremblements de tête. Des multiples recommandations ont suivi de leur part: donner du sucre (sirop d'érable ou de maïs), des suppléments de calcium (crème glacée, Tums) ou immobiliser la tête avec les mains pour tenter d'arrêter les épisodes. Les vétérinaires consultés, ne sachant que faire et croyant qu'il s'agissait d'une forme d'épilepsie, ont commencé à prescrire des médicaments antiépileptiques. Aucune étude n'avait été effectuée et seulement quelques paragraphes dans des manuels de références de neurologie mentionnaient ces épisodes de tremblements de tête et émettaient des hypothèses au sujet de leur physiopathologie. Le STET tenait plus du mythe que de la réalité à ce moment et c'est ce qui a motivé cette recherche. Voyant l'augmentation des cas présentés au Service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV), et observant une apparente prédisposition chez les BA, il a été décidé d'investiguer cette condition.

La problématique n'est pas unique au Québec, ni au BA, puisqu'au cours des 3 années qui ont suivi l'initiation de ce projet, 3 articles scientifiques décrivant ce syndrome chez le doberman pinscher (DP)¹, les BA en Europe² et les chiens en général³ ont été publiés. Le STET est dorénavant une entité reconnue et les études publiées offrent un terrain de comparaison avec les résultats obtenus au cours de la présente étude. La combinaison de tous les résultats disponibles augmentent les connaissances de la communauté vétérinaire à propos de cette condition méconnue il y a 5 ans. Ceci permet d'émettre certaines recommandations diagnostiques et thérapeutiques, et surtout donnent une base d'information à partir de laquelle construire des études plus ciblées pour répondre aux questions qui demeurent à propos de cette condition.

Introduction

Chez l'espèce canine, les tremblements constituent un signe clinique peu spécifique qui peut être associé à un grand nombre de conditions médicales. La classification des désordres du mouvement et mouvements involontaires, incluant les différents types de tremblement, est controversée et change continuellement, autant du côté humain que vétérinaire^{4,5}. Une classification universelle a récemment été proposée dans la communauté vétérinaire⁴. Considérant les changements continus dans ce domaine, il était important de tenir compte de tous les types de mouvements involontaires dans l'investigation des causes potentielles du STET.

La nature épisodique des tremblements observés avec le STET oriente l'investigation des causes potentielles. Les causes connues de tremblements épisodiques chez le chien incluent l'hypoglycémie, les déséquilibres électrolytiques incluant l'hypocalcémie, l'hypomagnésémie et l'hypophosphatémie, les crises épileptiformes focales, la faiblesse d'origine neuromusculaire (neuropathies, myopathies, myasthénie grave), la parésie secondaire à une endocrinopathie (hypoadrénocorticisme, hypothyroïdisme, etc.), le stress et l'hypothermie. Un syndrome nommé *tremblements orthostatiques* et attaquant les membres pelviens des chiens de race géante lorsque le chien est en station debout (donc tremblements intermittents) a également été décrit⁶. Les tremblements dus au syndrome de *tremblements généralisés idiopathiques* (également appelé cérébellite ou syndrome de *tremblements répondant aux corticostéroïdes*), des intoxications, des maladies dégénératives (ex. hypomyélinisation) ou des malformations congénitales du système nerveux central tendent à être davantage soutenus qu'épisodiques. Les tremblements causés par les affections du cervelet, quant à eux, sont intentionnels et sont observés à l'initiation d'un mouvement⁷. Les tremblements associés à toutes les conditions nommées ci-haut sont habituellement généralisés à tout le corps, ou dans les cas de conditions causant de la parésie, aux membres qui soutiennent la majorité du poids de l'animal selon la posture adoptée. Les tremblements d'intention associés aux conditions cérébelleuses sont souvent notés à la tête et au cou, mais ne sont généralement pas exclusifs à cette partie du corps. Enfin, certaines dyskinésies

paroxysmales causant des tremblements ont été identifiées chez certaines races de chiens⁸, mais aucune des dyskinésies décrites ne ressemblent au STET.

Chez l'homme, les tremblements de tête et cou sont associés à plusieurs désordres du mouvement, mais encore une fois, la plupart des désordres n'affecte pas exclusivement ces parties du corps (ex. *Tremblements essentiels*, *Maladie de Parkinson*), ou évolue de façon bien différente. Quelques exceptions sont relevées, incluant *les tremblements de tête paroxysmaux associés à une mutation du gène CACNA1A*^{9,10}, le *spasmus nutans* et les lésions acquises du thalamus et des noyaux basaux¹¹. Celles-ci méritent d'être comparés au STET.

Chapitre 1 : Recension de la littérature

1.1 Tremblements et désordres du mouvement involontaire : définitions et classifications

Les tremblements sont catégorisés parmi les mouvements involontaires. La classification des tremblements et de mouvements involontaires fait l'objet de plusieurs controverses dans le domaine de la neurologie médicale et représente un champ d'étude en constante évolution. Le dernier consensus sur la classification des tremblements a été émis en 1998 par la Société du Désordre du mouvement (*Movement Disorder Society*)⁵. Une revue de l'approche clinique résumant les différents désordres du mouvement a également été publiée dans *Nature Reviews* en 2010¹² par Abdo et al. Dans un effort d'uniformisation de la terminologie utilisée, s'inspirant de cette dernière classification ainsi que d'une étude en médecine vétérinaire publiée en 2013¹³ comparant les syndromes d'hyperexcitabilité des nerfs périphériques (PNH) chez les chiens et l'homme, une classification des mouvements involontaires en médecine vétérinaire a été suggérée et publiée récemment⁴.

Dans cette publication, un tremblement est défini comme un mouvement involontaire, rythmique et oscillatoire d'une partie du corps. La différenciation avec un myoclonus y est très bien énoncée. La controverse entre myoclonus et tremblement a été réglée dans le consensus de 1998 mentionné ci-haut. Celui-ci a énoncé clairement que lorsque la caractéristique prédominante d'un mouvement est la rythmicité, ce mouvement doit être appelé un tremblement et non un myoclonus⁵. Un myoclonus, quant à lui, cause un mouvement d'un segment du corps, et est défini comme une séquence de mouvements brefs et semblables à un choc, répétés, souvent arythmiques, dus à une contraction ou relaxation soudaine involontaire d'un ou plusieurs muscles⁴. La proposition de classification des tremblements chez le chien est résumée à la figure 1.

Historiquement, les mouvements involontaires étaient classifiés selon leur localisation neuroanatomique d'origine (voir le tableau I).

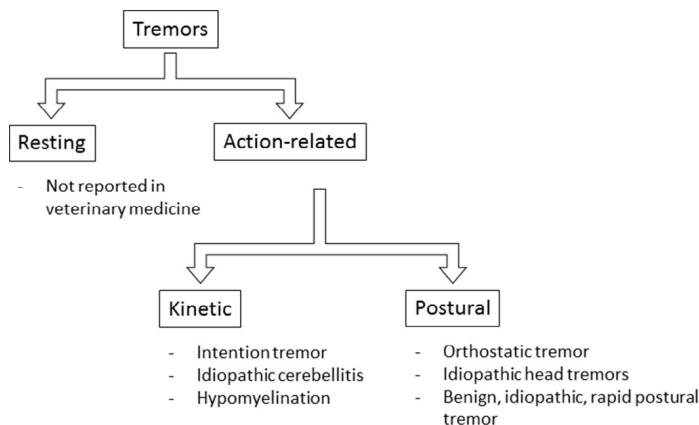
Tableau I. Classification des mouvements involontaires selon l'origine neuroanatomique, *tiré de l'article Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches*⁴.

Anatomical classification of involuntary movements.

Anatomic site	Involuntary movement
Muscle	Myotonia Myotonic dystrophy
Peripheral nerve	Myokymia Neuromyotonia Cramp Fasciculations Tetany Tetanus
Central nervous system	Paroxysmal dyskinesia Myoclonus Hyperekplexia Hemifacial spasm Tremor

Les tremblements plus spécifiquement, étaient sous-classifiés selon leur association avec un mouvement ou le repos (absence de mouvement). La classification de 1998 est similaire et veut que le moment/la situation d'occurrence caractéristique, constitue le départ de la classification des tremblements, d'où la première subdivision en tremblement au repos ou en action.

Figure 1. Classification des tremblements chez le chien proposée en 2016 dans l'article *Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches*⁴.



Chez l'humain et selon l'approche clinique recommandée par Abdo et al. en 2010, on distingue les tremblements des mouvements involontaires tels l'akinésie, l'hypokinésie, la bradykinésie, le myoclonus, la chorée (incluant ballisme), les tics et la dystonie (incluant athétose)¹². Les tremblements sont différenciés des dyskinésies (paroxysmales ou non) et des syndromes PNH. Dans l'article sur la classification vétérinaire proposée par Lowrie et Garosi en 2016, les tremblements sont surtout distingués des syndromes PNH incluant fasciculations, myokémie, neuromyotonie, crampes, tétanos et tétanie. Les auteurs discutent toutefois très peu des autres dyskinésies canines⁴.

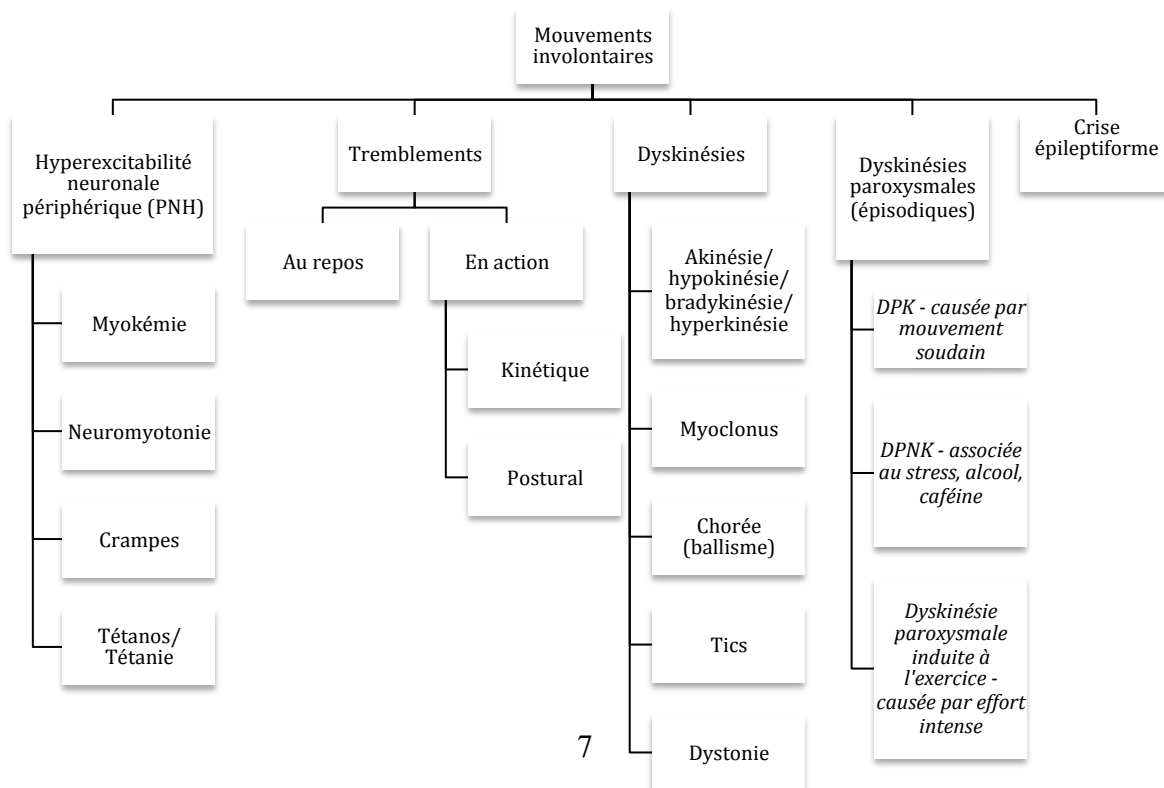
Les dyskinésies paroxysmales font l'objet de recherches et classification spécifiques dans la littérature humaine. En 2014, une revue des dyskinésies paroxysmales dans le domaine vétérinaire a été publiée⁸ et suggère que le STET soit classifié parmi ce désordre du mouvement. Les dyskinésies paroxysmales en médecine vétérinaire sont décrites comme des contractions involontaires, anormales et soudaines d'un groupe de muscle squelettiques qui survient épisodiquement⁷. Ces dyskinésies paroxysmales se distinguent des crises épileptiformes par l'absence de signes autonomes (ex. salivation, miction, etc.), l'absence d'anomalie électroencéphalographique et l'absence d'altération de l'état de conscience durant l'épisode⁸. La classification des dyskinésies paroxysmales a beaucoup changé dans les 20 dernières années et promet de changer encore une fois, puisque les avancées en génétique permettent d'identifier de plus en plus de mutations génétiques à l'origine de celles-ci. Les dyskinésies paroxysmales sont présentement classifiées selon leur éléments déclencheurs, l'âge au début des épisodes et la durée des épisodes, mais se verront révisées par catégories génétiques sous peu⁸. En effet, les premières mutations génétiques ont été rapportées en 2008¹⁴. Par exemple, une mutation du gène SLC2A1, codant pour le transporteur de glucose GLUT1 a été démontrée comme cause de certaines dyskinésies paroxysmales induites à l'effort¹⁵. Actuellement, les principales catégories sont : *paroxysmal kinesigenic dyskinesia* (PKD, dyskinésie paroxysmale kinésigénique DPK), *paroxysmal non kinesigenic dyskinesia* (PKND, dyskinésie paroxysmale non kinésigénique DPNK), *paroxysmal exertion-induced dyskinesia* (dyskinésie paroxysmale induite à l'exercice)¹⁶. Il est aussi important de noter que

les dyskinésies chez l'homme sont souvent combinées à d'autres désordres du mouvement, ce qui rend leur classification plus difficile^{4,8}. La figure 2 résume la classification des désordres du mouvement involontaire prenant en considération toutes les références nommées ci-haut et le Tableau II, les définitions des principaux mouvements involontaires décrits dans la littérature humaine.

Tableau II. Définitions des mouvements involontaires principaux, *selon l'article Classification of involuntary movements in dogs : tremors and twitches*⁴.

Terminology used to describe involuntary movements.	
Terminology	Definition
Athetosis	A prolonged, slow contraction of the trunk muscles resulting in bending and writhing of the body and precluding maintenance of a stable posture
Ballism	An abrupt contraction of the limb muscles which results in a flailing movement of the limb and is often unilateral
Chorea	An abrupt, unsustained contraction of different muscle groups
Choreoathetosis	Involuntary movements that have characteristics of both chorea and athetosis
Cramp	A sudden, severe, and involuntary muscle contraction or over-shortening that is generally temporary and benign
Dystonia	A sustained involuntary contraction of a group of muscles producing abnormal postures
Fasciculations	A brief spontaneous contraction affecting a small number of muscle fibres, often causing a flicker of movement under the skin
Myoclonus	A sequence of repeated, often arrhythmic, brief shock-like jerks due to sudden involuntary contraction or relaxation of one or more muscles
Myokymia	A focal or generalised continuous muscle contraction, often exhibiting an undulation of the skin overlying the affected muscle
Myotonia	A disturbance in muscle relaxation after voluntary contraction or percussion. It improves with continued activity
Neuromyotonia	A continuous spontaneous muscle activity characterised by muscle rippling, muscle stiffness, and myotonia
Stereotypies	Repetitive, simple movements that can be easily suppressed
Tetanus / Tetany	Sustained muscle contraction, usually the extensors, without relaxation
Tics	Repeated, individually recognisable, intermittent movements or movement fragments that are almost always briefly suppressible. In humans they are usually associated with awareness of an urge to perform the movement
Tremor	Involuntary, rhythmic oscillatory movements of a body part

Figure 2. Résumé de la classification des mouvements involontaires



Dans le consensus de 1998 sur les mouvements involontaires chez l'humain, les tremblements ont fait l'objet d'une classification précise, citée au Tableau III. Cette classification était basée sur la phénoménologie clinique des tremblements au moment d'occurrence. Elle a été critiquée depuis¹⁷. L'absence de considération de l'étiologie sous-jacente est une des lacunes soulevées dans cette classification. Cette classification des tremblements est difficile à appliquer aux patients vétérinaires. D'abord, certaines catégories ne sont pas applicables au domaine vétérinaire, par exemple, le tremblement primaire d'écriture. Deuxièmement, les principaux tremblements chez les humains sont les tremblements parkinsoniens et tremblements essentiels, qui n'ont pas été identifiés chez le chien. La communauté vétérinaire est donc en voie de construire sa propre classification, tel que décrit plus haut, mais ce processus est en voie d'évolution et peu précis en ce moment.

Tableau III. Classification des tremblements selon le Consensus du Movement Disorder Society de 1998 *tiré de l'article Tremor entities and their classification : an update*¹⁷.

Table 1. Syndromic classification of tremors according the Consensus Statement of the Movement Disorder Society from 1998
Physiologic tremor
Enhanced physiologic tremor
Essential tremor syndromes
Classical essential tremor
Orthostatic tremor
Task and position-specific tremor
Primary writing tremor
Isolated voice tremor
Undetermined tremor
Dystonic tremor syndromes
Dystonia associated with tremor
Dystonic tremor
Dystonia gene-associated tremor
Parkinson tremor
Type I, classic parkinsonian tremor: rest tremor or rest and postural/kinetic tremor with the same frequency
Type II, rest and postural/kinetic tremors of different frequencies
Type III, pure postural/kinetic tremor
Monosymptomatic rest tremor
Cerebellar tremor syndromes
Holmes tremor
Palatal tremor syndrome
Essential palatal tremor
Symptomatic palatal tremor
Drug-induced and toxic tremor syndromes
Tremor syndromes in peripheral neuropathy
Psychogenic tremor

1.2 Tremblements épisodiques de la tête chez le chien

La première mention de tremblements de tête épisodiques chez les dobermans et les BA remonte à un article de revue par Bagley en 1992¹⁸. Seulement quelques cas y sont décrits. Kornegay rapportait de jeunes DP avec un tremblement vertical de la tête (référence inconnue puisque erronée dans l'article de Bagley) alors que Bagley avait noté 2 BA avec des tremblements similaires, dont un était séropositif pour *Ehrlichia canis* et a vu ses tremblements se résoudre avec traitement à la tétracycline. L'EEG et l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) étaient normaux chez ces BA. L'auteur mentionne certains médicaments et l'insuffisance rénale sévère comme causes potentielles de tremblement de tête chez ces animaux¹⁸.

Ces tremblements de tête bien spécifiques ont par la suite été mentionnés dans les livres de références en neurologie vétérinaire et commentés par les auteurs, sans preuve scientifique pour supporter leurs affirmations. Principalement, Glass et De LaHunta décrivaient un myoclonus épisodique répétitif de la tête, vertical ou horizontal, chez les DP, les BA, les boxers, les bouledogues français et parfois chez d'autres races de chiens. L'investigation diagnostique ne révélait pas d'anomalie significative chez quelques chiens et comme les tremblements semblaient disparaître lorsque la tête était supportée (ex. tête couchée sur le plancher) ou lors de mouvement, un tremblement postural relié à un dérangement physiologique du mécanisme réflexe d'étirement des faisceaux musculaires des muscles du cou a été suggéré comme mécanisme physiopathologique⁷. Le traitement avec des médicaments antiépileptiques était rapporté comme inefficace et un désordre du mouvement semblable aux tremblements essentiels chez l'homme était évoqué.

Finalement, le syndrome a été étudié et deux études rétrospectives ont rapporté en détail le STET chez les DP¹ en 2011 et les BA² en 2013 (voir détails plus bas). Le syndrome a été étudié chez toutes races canines confondues par sondage en ligne auprès de vétérinaires consultés pour ce problème en 2015³. Il a été nommé Syndrome de tremblement idiopathique de la tête par cette auteure (Shell) et par Guevar chez le BA², mais d'autres auteurs ont nommé

ce syndrome le syndrome de myoclonus rapide répétitif et épisodique, le syndrome de tremblements de tête épisodiques héréditaire¹ ou simplement des tremblements de tête (*head shaking, head tremors*). Chez les éleveurs et dans le domaine moins scientifique, il est communément appelé le «*head bobbing*» ou le «syndrome du *bobble-head doll*», en référence aux poupées popularisées dans les années 2000 dont la tête bouge sans cesse de chaque côté et communément installée dans les voitures. Le terme Syndrome de Tremblements Épisodiques de la Tête (STET) a été choisi pour cette étude puisqu'il traduit, selon moi, les principales caractéristiques de la condition, sans s'aventurer dans l'étiologie du syndrome qui demeure controversée en ce moment.

Shell et al. ont rapporté les résultats d'une étude portant sur un questionnaire rétrospectif en ligne mené auprès de vétérinaires ayant examiné 291 chiens atteints de STET (non de propriétaires de chiens affectés)³. Dans cette étude, 24 races de chiens sont recensées et incluent principalement les bouledogues (37%, toutes races de bouledogues confondues), les boxers (13%), les labrador retrievers (11%), et les DP (8%). Ces 4 races représentent 69% de la population étudiée. Les chiens croisés représentaient 17% des chiens affectés. L'âge moyen au début des épisodes étaient de 29 mois (intervalle de 3 mois à 12 ans, médiane=25 mois). Le premier épisode s'est produit avant l'âge de 2 ans dans 88% des cas. Les bouledogues étaient significativement plus jeunes au début des épisodes que les autres races de chiens (moyenne de 24 mois versus 32 mois respectivement). Il y avait plus de mâles que de femelles dans la population étudiée, mais la différence n'était pas significative. Les tremblements étaient verticaux dans 35% des cas, horizontaux dans 50% des cas et rotatoires dans 15% des cas documentés. Un élément déclencheur a été identifié dans 21% des cas (maladie, stress, trauma). L'état mental du chien était normal durant les épisodes dans 93% des cas (18 chiens avait de la désorientation, anxiété ou léthargie) et des distractions ont permis d'interrompre les épisodes dans 87% des cas. Les épisodes duraient moins de 5 minutes dans 82% des cas mais étaient de fréquence très variable. Les épisodes sont survenus durant le sommeil (tête couchée) dans une grande proportion de cas (66 chiens). Un traitement médical a été administré dans 17% des cas (phénobarbital, bromure de potassium, diazépam, carbonate de calcium). La plupart des chiens n'ont pas répondu au traitement antiépileptique.

Des 15 chiens ayant subi une imagerie par résonance magnétique (IRM) et une analyse de LCR, 8 étaient normaux, mais les résultats étaient inconnus pour les 7 autres chiens. Seulement 3 chiens ont développé des crises épileptiformes après qu'un STET ait été diagnostiqué. Une résolution du syndrome a été notée dans 67% des cas, mais 24% continuaient à avoir des signes intermittents. Les auteurs ont conclu qu'il s'agissait d'un syndrome bénin, d'étiologie inconnue et que leurs résultats étaient très comparables à ceux des études chez les DP et BA effectuées précédemment et décrits ci-dessous. Une origine héréditaire était suspectée et ils suggèrent qu'elle soit investiguée davantage. Les limites principales de cet ouvrage sont la nature rétrospective de l'étude et le fait que celle-ci ait été conduite auprès de vétérinaires qui n'avaient souvent pas été témoins des épisodes.

Les résultats d'une étude sur l'EEG de chiens atteints de STET ont été présentés sous forme de résumé (*abstract*) au Symposium de l'*European College of Veterinary Neurology* (ECVN) en septembre 2015 et incluaient les résultats d'EEG des 5 BA de la présente étude en plus des EEG, vidéo ou de routine, d'un autre BA, d'un labrador retriever, d'un boxer, d'un *lapponian herder* et d'un *alaskan klee kai*¹⁹. Quatre chiens ont eu un épisode durant l'enregistrement de l'EEG vidéo et chez 3 des chiens, des anomalies ictales avec un patron de décharges pointe-ondes (*spike-and-wave*) provenant du côté droit à une fréquence de 6Hz ont été notées, alors que le 4^{ème} chien avait un patron de polypointes-ondes (*polyspike-and-wave*) à une fréquence de 12-14 Hz. Les chiens qui n'ont pas eu d'épisode durant l'enregistrement n'avaient pas d'anomalie interictale à l'EEG. Ces résultats suggèrent que le STET pourrait être une forme de crise épileptiforme à début focal et les auteurs ont suggéré de changer la classification du STET. De plus amples recherches sont toutefois nécessaires et l'utilisation de l'EEG vidéo fortement recommandée.

1.2.1 Tremblements épisodiques de la tête chez le bouledogue anglais

Guevar et al. ont étudié le STET chez le BA au moyen de questionnaire électronique rétrospectif auprès de propriétaires de 234 BA. Ils ont également étudié le STET par une analyse vidéo chez 7 chiens affectés². Des 234 répondants au questionnaire, 89 rapportaient

des épisodes de STET chez leur BA, ce qui résulte en une prévalence de 38%. Les 145 chiens non-affectés constituaient le groupe contrôle. Ce groupe n'était pas statistiquement différent du groupe affecté en terme de sexe, âge et poids, donc aucune prédisposition de sexe n'a été identifiée. Les épisodes commençaient en jeune âge, soit 2 ans de médiane (intervalle de 0.5 à 9 ans) et 60% des chiens débutaient avec des épisodes avant l'âge de 3 ans (95% CI :50-70%). La direction du mouvement de tête était horizontale ou verticale. La durée, la fréquence et le nombre d'épisodes par jour étaient hautement variables. La majorité des épisodes se produisait au repos (76%) et n'était pas prédictible (96%). L'état mental n'était pas altéré durant les épisodes pour la plupart des chiens, mais des changements de comportement (somnolence, regard fixe, agitation, désorientation, peur, reniflerment) ont été rapportés dans une vingtaine de cas. La posture des chiens durant les épisodes était normale pour la plupart, mais une posture plus flasque a été rapportée dans 3% des cas et une posture plus tendue était présente dans 11% des cas. Le stress, l'exercice ou la mise-bas chez les femelles ont été rapportés comme élément déclencheur dans un total de 13% des cas. Il procéda à l'analyse vidéo de 7 chiens inclus dans l'étude. Celle-ci a révélé des tremblements horizontaux (2) et verticaux (5) d'une fréquence de 4.88 à 6.17 Hertz (mouvement par seconde) et d'amplitude variable. Seulement 1 chien a reçu un traitement (supplément de calcium). Les signes cliniques ont disparu spontanément dans 49% des cas (CI 95% :39-59%). Dans la discussion, le STET a été comparé principalement aux mouvements involontaires reconnus chez l'homme, soit les dyskinésies paroxysmales, tremblements dystoniques, tremblements essentiels, tremblements cérébelleux et clonus. Considérant l'absence d'altération de l'état mental, de signes autonomiques, de postures anormales et de changements dans les activités des chiens durant les épisodes de STET, l'hypothèse des crises épileptiformes a été rejetée. Les auteurs ont conclu que le STET était un désordre du mouvement paroxysmal idiopathique et que les tremblements étaient non seulement des tremblements posturaux, mais aussi de repos, qui ne correspondaient à aucun syndrome de tremblements reconnus chez l'homme. Les auteurs ont recommandé d'améliorer la caractérisation des bases génétiques des désordres du mouvement chez le chien, tel que suggéré par une récente étude sur un désordre du mouvement chez l'épagneul cavalier King Charles²⁰. Aucun examen diagnostique n'a été conduit auprès des chiens inclus dans cette étude.

1.2.2 Tremblements épisodiques de la tête chez le Doberman Pinscher

Wolf et al. ont investigué le STET chez le DP en complétant une étude rétrospective contrôlée par questionnaire détaillé auprès de 87 propriétaires de DP (et un groupe contrôle de taille inconnue de chiens de plus de 5 ans qui n'avaient jamais eu de tremblement), une analyse vidéo d'épisode de STET (29 chiens), une analyse de pedigree (60) et une investigation diagnostique prospective incluant examen neurologique (71), examens sanguins et urinaires (71), acides biliaires (40), ammoniacque (8), gaz sanguin veineux (34), profil complet thyroïdien (28), ainsi qu'une étude électrodiagnostique complète (quoique seulement des résultats d'EEG soient rapportés dans les résultats), des radiographies de la colonne vertébrale cervicale, une IRM du crâne et de la colonne vertébrale cervicale, une analyse du LCR, une analyse métabolique urinaire et sanguine, un PCR pour détection du virus du Distemper canin et un test génétique pour détection de la narcolepsie chez 5 DP affectés. L'étude a révélé une légère prédisposition chez le mâle en comparaison au groupe contrôle (56.3% de mâles, CI 95% : 45.9-66.3%, $p=0.014$). Au sommaire, 57/67 DP ont présenté des épisodes avant l'âge de 2 ans. La sémiologie du STET comptabilisée dans cette étude est résumée dans le Tableau IV.

Tableau IV. Sémiologie du STET chez les DP *tiré de l'article An inherited episodic head tremor syndrome in the Doberman Pinscher dogs¹*.

Parameter	Description			Comments
Direction	Vertical 24.1%	Horizontal 66.7%	Both directions 9.2%	Direction of head movements never changed during a single episode.
Velocity (Hz) Amplitude	5.4–8.3 Hz (median: 6.5 Hz) Variable			Velocity and amplitude varied between episodes and dogs, even in a single episode. Sometimes head tremors stopped for less than 1 sec and continued with different velocity and amplitude
Duration of an episode	10 seconds to 3 hours (median: 3 minutes)			
Cluster episodes	0 to 20 episodes/day (median: 2 episodes/day)			
Intervals without head tremor	0 to 1800 days (median: 60 days)			

La durée des épisodes, la fréquence et l'intervalle entre les épisodes étaient très variable. Les épisodes pouvaient être interrompus de façon constante par les propriétaires dans 66.7% des cas, avec un léger stimulus (ex. parler au chien) dans 13.7% des cas et un stimulus plus

important (ex. donner une gâterie) dans 81.6% des cas. Le stress, la maladie, les gestations et mise-bas ont été rapportés comme éléments déclencheurs. Les chiens étaient actifs dans 66.6% des cas et au repos dans 33.3% des cas au moment du début des épisodes. Seulement 26.4% des chiens présentaient une altération de leur comportement (semblait irrité, anxieux, fixait un point, jappait ou essayait d'arrêter le mouvement avec leurs pattes), mais tous sont demeurés alertes. Une posture légèrement dystonique (tête penchée) a été identifiée à la revue de 5 vidéos, mais les propriétaires ne rapportaient pas de posture anormale. Deux formes du syndrome ont été identifiées : une forme familiale débutant en jeune âge (<1 an) qui affectait des chiens de même portées et une forme sporadique. Les chiens affectés ont été reliés génétiquement à un mâle commun, permettant aux auteurs de conclure que le STET est un désordre du mouvement paroxysmal héréditaire chez le DP.

1.3 Dyskinésies paroxysmales et syndrome de tremblements communs chez l'homme

La littérature en rapport aux désordres du mouvement causant des tremblements chez l'homme est exhaustive et n'a donc été que survolée. Les désordres du mouvement les plus communs du côté humain sont les *Tremblements essentiels* et les tremblements reliés à la *Maladie de Parkinson*. Les *Tremblements essentiels* sont les tremblements les plus communs²¹. Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen neurologique. Un tremblement kinétique des bras est caractéristique de la condition, mais comme d'autres désordres du mouvement peuvent aussi causer ce genre de tremblement, il est important d'évaluer toutes les composantes des tremblements observés au repos et en action et de relever tout autre signe clinique qui pourrait être caractéristique d'un autre désordre avant de poser le diagnostic. La condition est progressive et peut handicaper significativement les patients. Des médicaments sont communément utilisés pour améliorer la qualité de vie des patients et un traitement chirurgical peut être envisagé pour les cas réfractaires. La physiopathologie de cette condition demeure inconnue²¹. La *Maladie de Parkinson* est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la *maladie d'Alzheimer* avec une prévalence de 0.5-1% chez les personnes de 65 à 69 ans²². Cliniquement, elle se manifeste par une lenteur du mouvement

(bradykinésie), un tremblement et une rigidité musculaire qui atteint un membre initialement, puis progresse vers une atteinte généralisée en plusieurs années, et se solde ultimement en une inclinaison du tronc vers l'avant, une difficulté à marcher et une dégénérescence cognitive. Les signes répondent au levodopa et autres médicaments dopaminergiques, ce qui constitue une composante essentielle au diagnostic de la condition. Le diagnostic est clinique et peut être supporté par des examens tel le PET (*positron emission tomography*) scan. Le diagnostic est confirmé à l'examen post-mortem au cours duquel une perte de neurone est notée dans la *substantia nigra pars compacta* et des dépôts de protéines éosinophiliques, les corps de Lewy, sont observés dans cette même région ainsi que dans les autres noyaux gris (*basal nuclei*), le cortex cérébral et les structures limbiques²². Une implication du système nerveux périphérique a aussi été démontrée récemment²³. Quoique des mutations génétiques aient été identifiées à la source de certains cas de *Parkinson*, une étiologie entièrement héréditaire n'est pas suspectée et la physiopathologie de cette maladie demeure un domaine de recherche très actif²².

Une recherche dans la littérature portant sur les différentes dyskinésies pouvant occasionner des tremblements de tête épisodiques chez l'homme a permis de relever les dyskinésies paroxysmales d'intérêt pour comparaison avec le STET chez le BA, soit les tremblements de tête dystoniques paroxysmaux, plus récemment associés à une mutation du gène *CACNA1A*, le *bobble head doll syndrome*, le *spasmus nutans* et les dyskinésies acquises suite à un trauma¹¹.

Les tremblements de tête dystoniques paroxysmaux ont été rapportés chez 2 jeunes hommes de 26 et 30 ans en 1991²⁴. Ils duraient depuis déjà 8 à 10 ans, de façon intermittente, avec une fréquence croissante au cours des ans. Dans le premier cas, les tremblements de tête étaient souvent précipités par le jeûne, la fatigue, l'alcool ou l'anxiété, alors qu'il n'y avait pas de facteurs prédisposant pour le deuxième cas. Dans les 2 cas, les tremblements étaient relativement rapides (entre 4 et 8 hertz, soit 4 à 8 mouvements par secondes), duraient jusqu'à une trentaine de minutes, étaient dans une direction horizontale (mouvement de non), et étaient accompagnés d'une posture dystonique du cou (rétrocolis, latérocolis, torticolis et

contraction des muscles sternomastoïdiens). Aucune altération de conscience n'était notée. Des tremblements des bras ont aussi été observés dans le deuxième cas. Dans les deux cas, tous les tests diagnostiques effectués se sont avérés négatifs, incluant la tomodensitométrie du cerveau, l'EEG durant et entre les épisodes, les tests sanguins de base et les niveaux sériques de cuivre et de céruloplasmine. Le premier patient a bien répondu au traitement avec le clonazépam, mais le deuxième patient était réfractaire à tout traitement. Ce dernier parvenait toutefois à arrêter les tremblements en tirant fermement sa tête vers le devant avec ses mains derrière le cou. L'auteur a conclu qu'il s'agissait dans le premier cas d'une forme sporadique de choréoathétose dyskinésigénique paroxysmale (ancienne appellation des PKD) avec comme seules manifestations cliniques des tremblements dystoniques de la tête et un torticolis. Dans le deuxième cas, il a conclu à une forme non-classifiée de tremblements dystoniques. Les tremblements de tête au lieu des membres constituaient l'aspect unique et original de ces cas²⁴. Récemment, en 2011 et 2013, 3 cas de tremblements de tête chez des patients avec un historique de migraine hémiplésique familiale type 1 ont été décrits^{9,10}. Considérant leur historique médical et familial, des tests génétiques ont été conduits chez ces patients et ont mené à l'identification d'une mutation du gène *CACNA1A*, codant pour la sous-unités α 1A du canal calcique voltage-dépendant de type P/Q¹¹. Seulement un des trois cas, un homme de 26 ans, avait des tremblements paroxysmaux ; les deux autres, des femmes de 30 et 57 ans, présentaient des tremblements de tête permanents depuis plusieurs années. Une dystonie cervicale et des migraines étaient également observées dans ces cas, tout comme une atrophie cérébelleuse à l'IRM^{9,10}. Les cas rapportés en 1991 et ces 3 récents cas ont été regroupés ensemble dans l'article de Ure en 2016¹¹.

Le *bobble head doll syndrome (BHDS)* a été décrit pour la première fois en 1966²⁵ et plus de 50 cas ont été rapportés par la suite²⁶. Typiquement, ce syndrome atteint de jeunes enfants (<10 ans) et cause des tremblements de tête lents (2 à 3 hertz) stéréotypés dans une direction verticale (mouvement de oui), et dans de rares cas dans une direction horizontale²⁷, continus ou épisodiques²⁸. Des tremblements posturaux et des signes pyramidaux (ex. hyperéflexie) sont parfois associés²⁸. Ce rare désordre du mouvement est généralement associé à une dilatation du troisième ventricule cérébral (hydrocéphalie) causée par une malformation

congénitale ou acquise (tumeur, kystes, etc.) du cerveau²⁸, mais la physiopathologie exacte n'a pas encore été élucidée²⁷. Le traitement chirurgical par placement de shunt ventriculopéritonéal permet généralement de résoudre, ou du moins d'améliorer significativement le tremblement. Un rapport de cas identifiant ce désordre du mouvement chez un jeune garçon atteint du syndrome de Dandy-Walker, une malformation congénitale du cervelet, sans toutefois qu'il n'y ait présence de dilatation du 3^e ventricule, permet à l'auteur d'émettre l'hypothèse que le tremblement est plutôt relié à la malformation cérébelleuse plutôt qu'à une dilatation du 3^e ventricule²⁷.

La triade classique des signes cliniques paroxysmaux caractérisant le *spasmus nutans* inclue les tremblements de tête (typiquement horizontal, mais parfois vertical ou rotatoire) semblables aux tremblements dus au BHDS (2-3 hertz), un nystagmus (horizontal, asymétrique, de basse amplitude mais haute fréquence, parfois monoculaire) et une posture anormale de la tête ou torticolis¹¹. Un strabisme est souvent présent. Le *spasmus nutans* survient généralement chez les nourrissons de 4 à 18 mois et peut occasionnellement débiter jusqu'à l'âge de 3 ans²⁹. Il se résout spontanément en 1 à 2 années et ne requiert pas de traitement²⁹. Comme cette triade de signes imitant le *spasmus nutans* peut être rencontrée secondairement à des anomalies structurales du système visuel ou nerveux, une IRM du cerveau, des potentiels évoqués visuels et une électrorétinographie sont recommandés avant de conclure au diagnostic de ce syndrome idiopathique. La physiopathologie est inconnue, mais l'identification de formes familiales suggère une contribution de facteurs génétiques à la pathogénie²⁹.

Enfin, certaines dyskinésies paroxysmales secondaires à des traumatismes, des accidents cérébrovasculaires, des encéphalites ou la sclérose en plaques, et causant des lésions du thalamus ou des noyaux gris, peuvent avoir une grande variété de présentations cliniques, incluant des tremblements de tête épisodiques¹⁴. Les lésions sont identifiées à l'IRM du cerveau dans les structures précédemment mentionnées.

1.4 Épilepsie idiopathique canine

Le consensus établi pour définir le terme épilepsie par la *International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF)* en 2015 est, traduit de l'anglais : une maladie du cerveau caractérisée par une prédisposition tenace ou constante à générer des crises épileptiformes. Cette définition s'applique en pratique lorsqu'il y a au moins deux crises épileptiformes non provoquées avec plus de 24 heures d'écart entre elles³⁰. Une crise épileptiforme, définie par le même groupe est, traduit de l'anglais : la manifestation d'activité épileptique excessive et synchrone, habituellement auto-limitante, des neurones du cerveau. Ceci résulte en l'occurrence transitoire de signes caractérisés par de courts épisodes avec convulsions ou des signes moteurs, autonomes ou comportementaux, dus à une activité neuronale épileptique excessive et/ou synchrone dans le cerveau³⁰. La classification des différents types d'épilepsie a fait l'objet de plusieurs débats depuis des décennies, autant du côté humain que vétérinaire. Des consensus ont toutefois été établis dans les deux dernières années et, du côté vétérinaire, permettent de classer les épilepsies en 2 principales catégories : l'épilepsie structurale et l'épilepsie idiopathique canine. Des sous-catégories ont été établies pour cette dernière catégorie, soit l'épilepsie génétique (mutation génétique identifiée), l'épilepsie génétique suspectée (forte prévalence de plus de 2% chez la race ou identification de plusieurs sujets affectés dans une même famille ou dans une analyse de pédigrée) et l'épilepsie de cause inconnue (nature de la cause demeure inconnue et aucune indication d'épilepsie structurale)³⁰. Une liste des races de chiens avec épilepsie génétique et épilepsie génétique suspectée a été publiée ; les BA, les autres types de bouledogues et les DP n'y figurent pas³¹. Le diagnostic d'épilepsie chez l'homme est très souvent confirmé par l'observation d'activité électrique anormale à l'EEG ; cet examen diagnostique est peu disponible et peu pratique dans le contexte clinique vétérinaire, ce qui rend le diagnostic plus difficile³⁰.

1.5 Particularités du bouledogue anglais

La race bouledogue anglais est prédisposée à plusieurs conditions médicales qui devaient être prises en considération dans l'établissement du protocole de recherche et dans les analyses des résultats. Au moment d'établir une liste de diagnostics différentiels pour expliquer les causes potentielles du STET, toutes les pathologies du système nerveux connues chez le BA ont été considérées. Les conditions spécifiques à la race qui ont suscité l'intérêt incluaient l'hydrocéphalie, la dégénérescence corticale cérébelleuse, le syndrome des voies respiratoires des brachycéphaliques causant l'apnée du sommeil et l'hypomagnésémie.

L'hydrocéphalie est une malformation congénitale commune chez la race canine et a initialement été relevée avec une forte prévalence chez les BA³². En 1997, puis en 2013, un certain degré de ventriculomégalie a été identifié chez cette race dans deux études et a été considéré caractéristique pour le BA^{33,34} plutôt que pathologique. En effet, 48 des 50 chiens étudiés par Ryan montraient un ventriculomégalie³³ et les 8 BA étudiés par Vite avaient un volume ventriculaire significativement plus élevé que deux beagles³⁴. Bien que le volume ventriculaire normal n'ait pas été définitivement établi pour cette race dans ces études, il est à présent reconnu que les BA ont généralement une ventriculomégalie sans qu'un diagnostic d'hydrocéphalie ne soit posé. D'autres anomalies du développement du cerveau ont été observées à l'IRM des 50 BA incluant l'hypoplasie ou l'absence du septum pellucidum, l'amincissement subjectif du corps calleux et la persistance du canal craniopharyngé³³. Dans ces 2 études, aucun des animaux n'avait de dysfonction neurologique clinique associée aux anomalies radiologiques. De plus, l'étude de Ryan a conclu que la ventriculomégalie cérébrale observée chez le BA ne faisait pas partie d'un syndrome d'hydrocéphalie obstructive pouvant causer des signes cliniques tel que suggéré par d'autres vétérinaires auparavant.

La dégénérescence corticale cérébelleuse a été rapportée chez 3 mâles BA provenant des mêmes parents (2 chiots de la même portée et 1 d'une autre portée)³⁵. Les signes cliniques incluaient des tremblements d'intention de la tête, mais les signes principaux étaient l'ataxie cérébelleuse avec un triangle de sustentation élargi, une hypermétrie, une spasticité des

membres et une perte d'équilibre. Les signes cliniques avaient débuté à l'âge de 10 à 12 semaines et 2 des 3 chiens ont été euthanasiés à 8 mois d'âge en raison de la sévérité des signes. Une abiotrophie cérébelleuse a été confirmée par l'histopathologie du cerveau. Cette condition, aussi rapportée chez plusieurs autres races canines, est progressive³⁵.

Les BA sont prédisposés au syndrome des voies respiratoires des brachycéphalies. Ce syndrome comporte 4 principales composantes : la sténose des narines, l'élongation du voile du palais, l'éversion des saccules laryngés et l'hypoplasie trachéale³⁶. Ces conditions les prédisposent à des épisodes de détresse respiratoire qui nécessitent parfois une intervention chirurgicale, spécialement au moment de l'extubation, après une anesthésie générale. Ces conditions peuvent aussi être adressées chirurgicalement de façon élective pour prévenir une obstruction des voies respiratoires, aigue ou chronique³⁶. Ce syndrome prédispose également à l'apnée du sommeil chez ces chiens, ce qui cause une somnolence accrue durant la journée. Les BA sont si communément affectés d'apnée du sommeil qu'ils sont devenus des modèles pour l'étude de ce désordre chez l'homme³⁷.

En 2014, soit après avoir procédé à la phase clinique du présent projet de recherche, une étude a été publiée identifiant une prévalence d'hypomagnésémie de 15% chez les BA étudiés³⁸. Chez l'homme, les déficiences en magnésium sont associées à l'hypertension artérielle et à l'apnée du sommeil. Tel que mentionné ci-haut, les BA ayant une forte prévalence d'apnée du sommeil, leur niveau de magnésium a été investigué. Le magnésium aurait un rôle à jouer dans le maintien du tonus des muscles pharyngés. Il est suggéré qu'une déficience en magnésium pourrait mener à une faiblesse pharyngée causant des épisodes d'obstruction des voies respiratoires³⁸. Le magnésium joue également un rôle important dans la conduction nerveuse et le maintien des fonctions neuromusculaires. Une déficience peut occasionner des tremblements, de la tétanie, des crises épileptiformes et de l'ataxie³⁹, d'où la pertinence dans cette étude.

Objectifs et hypothèses

Afin d'investiguer le *Syndrome de Tremblements Épisodiques de la Tête* (STET) chez les bouledogues anglais (BA), 3 objectifs ont été établis. Le premier visait à établir la prévalence de ces épisodes de tremblements chez la race. Le deuxième objectif était de caractériser le STET chez les BA par questionnaire détaillé. Enfin, le troisième objectif de cette étude était de déterminer si une cause métabolique, endocrinienne ou anatomique sous-jacente pouvait être mise en évidence en effectuant une série d'examens diagnostiques sur 5 BA.

Les hypothèses émises ont été basées sur l'observation des cas présentés en clinique à ce moment et incluaient :

- 1) Le STET est un syndrome fréquent (forte prévalence de plus de 1 chien sur 10) chez les BA.
- 2) Les BA atteints commencent à démontrer des tremblements en jeune âge, qui augmentent en fréquence et durée, puis s'espacent à nouveau après quelques semaines pour éventuellement disparaître spontanément sans traitement. Les chiens sont conscients durant les épisodes et les épisodes sont auto-limitants, sans éléments déclencheurs évidents.
- 3) Le STET n'est pas causé par une anomalie métabolique, endocrinienne ou anatomique du cerveau.
- 4) Une dyskinésie paroxysmale héréditaire est suspectée.

Chapitre 2 : Méthodologie

2.1 Phase 1 : Étude de prévalence

Une étudiante finissante en médecine vétérinaire a été recrutée pour aider à compléter cette phase de l'étude. Le logiciel des dossiers médicaux du CHUV nommé UVIS a été interrogé pour relever les visites de tous les BA entre le 1^{er} décembre 2007 et le 1^{er} juillet 2012. Un questionnaire téléphonique standardisé (Annexe 1) a été conçu pour éviter tout biais et tous les propriétaires des BA relevés ont été contactés par téléphone par l'étudiante recrutée. Un courriel standardisé (Annexe 2) incluant un lien hypertexte vers une vidéo d'un chien atteint du STET a été envoyé aux répondants leur demandant de visionner le film et de confirmer si leur BA avait eu des tremblements similaires. Les réponses ont été compilées et les données analysées. Un test de chi-carré a été utilisé pour évaluer s'il y avait une prédisposition de sexe parmi les chiens affectés.

2.2 Phase 2 : Questionnaire électronique rétrospectif

Des annonces ont été conçues et envoyées électroniquement aux vétérinaires québécois, aux éditeurs des revues produites par les ordres professionnels vétérinaires du Québec et de l'Ontario, au Club Canin Canadien, au *Bulldog Club of Central Canada* et au *Bulldog Club of America*. Des annonces ont également été affichées dans l'hôpital et sur le site internet du CHUV dans le but de recruter le plus de cas possible. Les participants de la phase 1 ont également été sollicités afin de demander leur participation aux phases 2 et 3 du projet. Durant ce temps, un questionnaire détaillé visant les propriétaires de BA affectés et ayant pour but de caractériser en détail le STET, a été conçu (Annexe 3), transformé en version électronique à l'aide du programme de sondage en ligne gratuit (LimeSurvey), testé par 2 propriétaires de chiens atteints (de race boxer, non éligible pour l'étude) et révisé et testé par un épidémiologiste vétérinaire et les auteurs pour en perfectionner le contenu. Une fois la version finale établie en français et en anglais, une invitation par courriel a été générée par le logiciel de sondage et envoyée à tous les participants. Des rappels ont été générés

automatiquement en ligne et envoyés aux participants. En tout, 2 périodes de 6 semaines de sondage ont eu lieu entre octobre 2013 et février 2014. Des rappels ont été envoyés à 3 reprises au cours de ces 2 périodes. Les outils de compilation offerts par le logiciel ne permettant pas de censurer les données manquantes, de combiner les réponses des versions française et anglaise du questionnaire ou d'évaluer les réponses ouvertes, la totalité des réponses a été exportée et les données ont été compilées manuellement à l'aide d'un logiciel de base de données simples (Microsoft Excel). Les données manquantes ont été censurées. Les réponses provenant de propriétaires habitant à l'extérieur de l'Amérique du Nord ont été censurées. Des analyses statistiques descriptives ont ensuite été conduites et les résultats compilés. Quand il a été réalisé que certains chiens n'étaient pas de race bouledogues anglais (bouledogues français ou autres), un courriel a été envoyé à tous les répondants demandant de confirmer la race de leur chien. Les résultats provenant de chiens n'étant pas de race BA ont été exclus.

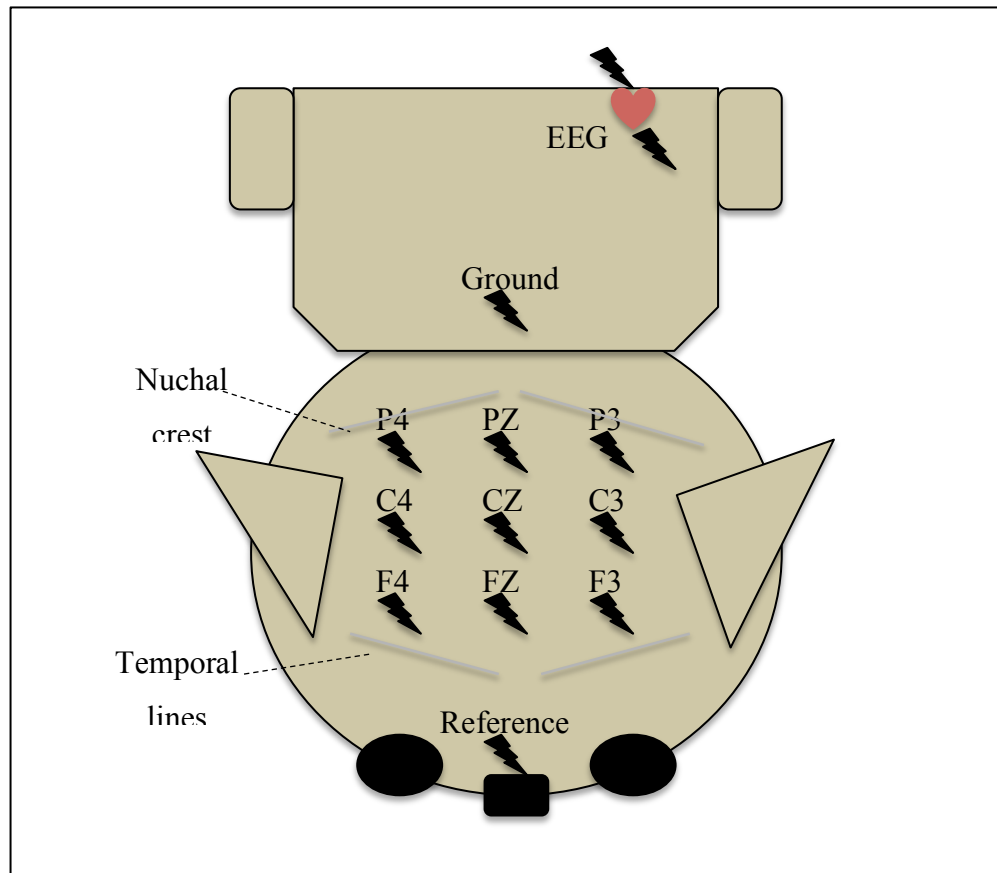
2.3 Phase 3 : Investigation diagnostique prospective

Des patients présentés au Service de Neurologie pour tremblements de tête et les répondants aux phases 1 et 2 ont été approchés pour participer à la phase 3 du projet. Les critères d'inclusion pour cette étape étaient : chien de race bouledogue anglais, au moins 1 épisode de tremblements de tête observé et dernier épisode observé dans les 3 derniers mois. Le protocole d'étude a été révisé et approuvé par le Comité d'éthique et d'utilisation des animaux de l'Université de Montréal. Plusieurs demandes de financement ont été soumises, malheureusement sans succès (bourse de recherche du Fonds du Centenaire, Bourse de recherche de l'Association des Médecins Vétérinaires du Québec, bourse du Fond de santé des Animaux de Compagnie et bourse de recherche du *Canadian Kennel Club*). Le protocole de recherche a été soumis et approuvé par la direction du CHUV et une liste de prix pour les différentes procédures a été établie, à coûts réduits pour supporter la recherche. Une liste d'examens diagnostiques visant à éliminer toutes les causes potentielles de tremblements de tête a été dressée et les examens suivants ont été retenus : examen neurologique par un neurologue ou résident en neurologie vétérinaire, hématologie, biochimie, gaz sanguins

veineux, ammoniacque sérique, calcium ionisé sérique, niveau de cortisol de base, test de stimulation à l'ACTH, niveaux d'hormone thyroïdienne T4 totale, urologie avec examen du sédiment, électroencéphalogramme, électromyographie, imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau et analyse du liquide céphalo-rachidien. D'autres examens avaient été suggérés, incluant des biopsies musculaires et un profil métabolique, mais n'ont pas été retenus par les propriétaires, donc ne seront pas détaillés ici. Un formulaire de consentement à signer par les propriétaires de chiens participant à l'étude a été conçu (Annexe 4) et le consentement a été obtenu pour chaque procédure diagnostique individuellement. Certains propriétaires ont refusé certaines procédures en raison du risque de complication (ex. ponction de LCR) ou du coût de la procédure. Un protocole anesthésique a été conçu afin de standardiser les procédures, mais chaque anesthésie a dû être adaptée au patient et aux procédures exécutées (Annexe 5). Les examens diagnostiques ont été effectués selon les règles de l'art et tel que décrit dans la section *Materials and methods; Diagnostic investigation* du manuscrit de l'article inclut dans ce mémoire. Le montage des électrodes pour l'EEG est illustré ci-dessous.

Si une procédure chirurgicale élective telle que la stérilisation ou l'excision du voile du palais était demandée par le propriétaire, la procédure chirurgicale était exécutée après les procédures diagnostiques effectuées dans le cadre du projet de recherche, à l'exception de l'EEG qui était répété à plusieurs reprises durant les 2 jours d'hospitalisation. Le protocole analgésique post-opératoire était adapté pour chaque patient.

Figure 3. Montage référentiel EEG



Chapitre 3 : Manuscrit de l'article «Episodic head tremor syndrome in English Bulldogs: prevalence, semiology and diagnostic investigation»

3.1 Abstract

EPISODIC HEAD TREMOR SYNDROME OF ENGLISH BULLDOGS: PREVALENCE, SEMIOLOGY AND DIAGNOSTIC INVESTIGATION

Key words: tremor, dog, dyskinesia, epilepsy.

Objective: To determine the prevalence of Episodic Head Tremor Syndrome (EHTS) in Quebec English bulldogs (EB), to characterize the semiology of the syndrome and to determine if an underlying cause to this syndrome can be identified.

Design (type of study): 3 phases: prevalence study, retrospective survey and prospective case series.

Animals: 116 EB for the prevalence study, 71 EB for the retrospective survey and 5 EB for the prospective case series.

Procedures: A prevalence study was conducted on the EB that visited the teaching hospital between 2005 and 2012. An online detailed survey was submitted to owners of affected EB that voluntarily enrolled in the study and data was compiled and analyzed using descriptive statistics. Five affected EB underwent diagnostic testing including neurological examination, bloodwork, urinalysis, endocrine function testing, brain magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), electromyography (EMG) and cerebrospinal fluid analysis.

Results: Prevalence of EHTS was 19% (CI 95% 12.3-27.3%) in Quebec's EB and a male sex predisposition was noted. EHTS was characterized by rapid head tremors that start at 1.7 years of age (median), are less than 30 minutes in duration, are of variable frequency, are occasionally triggered by stress, and can sometimes be interrupted. The tremors are benign and have a spontaneous resolution rate of 40%. No underlying anatomical or metabolic abnormality was identified on diagnostic investigation.

Conclusions and Clinical Relevance: EHTS is a common but benign condition in EB. The pathophysiology is still undetermined. This syndrome needs recognition to avoid unnecessary and potentially harmful treatment.

3.2 Abbreviations

ACTH Adrenocorticotrophic hormone

CSF Cerebrospinal fluid

DP Doberman Pinschers

EB English Bulldogs

EHTS Episodic head tremor syndrome

EEG Electroencephalography

EMG Electromyography

FLAIR Fluid attenuated inversion recovery

FSE Fast spin echo

MRI Magnetic resonance imaging

3.3 Introduction

The condition known as Episodic Head Tremor Syndrome (EHTS) was poorly described until recently. Investigators have classified the condition as a postural repetitive myoclonus of the head and neck¹. Multiple breeds of dogs are affected, but the most commonly reported breeds in a recent study are the Bulldog, Boxer, Labrador retriever, Doberman Pinscher (DP) and mixed breed dogs¹. Initially, the tremors were described as absent during voluntary movement or when the head was supported (i.e. while sleeping), which suggested a physiologic disturbance of the stretch reflex mechanism of the neck muscle spindles². No specific pattern of occurrence was observed. The semiology of EHTS, also commonly called head bobbing, has recently been studied in the DP³ and the English Bulldog (EB)⁴. The study investigating the condition in EB took place in the United Kingdom and the authors classified the syndrome as an “idiopathic, paroxysmal, benign movement disorder characterized by episodic head tremors”, or in other terms, as a paroxysmal dyskinesia⁵. A prevalence of 38% was noted in the population studied and the tremor episodes tended to start at a young age and disappear eventually in half of the cases. The duration and frequency of episodes were highly variable and the episodes were unpredictable. Stressful events were identified as a possible trigger. In the DP, a possible hereditary component was identified. Although resemblance to different human movement disorders was suggested in both breeds (DP, EB), the exact nature of the condition remains unknown^{1,3,4}. No consistent abnormality was identified on brain and cervical imaging (radiographs and MRI), EEG and infectious disease testing in the DP. Recent portable electroencephalography (EEG) research suggests these paroxysmal head tremors may actually represent epileptic seizure activity^a. The aims of this study were to describe the semiology and epidemiology of this condition in EB in North America and to gain insight into

the origin of these tremors. These goals were reached by estimating the prevalence of the condition in the EB breed through an in-hospital prevalence study, by having owners of affected EB answer a detailed questionnaire on the evolution of the condition and by performing a thorough diagnostic work up on 5 affected EB.

3.4 Material and methods

3.4.1 Prevalence study

In July 2012, the medical record system^b at the *Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire* of the *Université de Montréal* was searched for all EB visits between December 1st 2005 and July 1st 2012. An attempt at reaching all owners of the listed patients was done by telephone. One investigator (LB) performed the standardized telephone survey, which described briefly the condition, interrogated the owner about the presence of head tremors in their EB and requested an e-mail address for all responders. The responders were then requested to view a video online of a typical episode of EHTS and to confirm by e-mail whether or not their EB had similar episodes. This video can be viewed on the following link: <https://www.youtube.com/watch?v=cVkriAHIKVM>. The EBs were included in the prevalence study only after video confirmation. Chi-square exact test was used to compare ratios of males and females within the affected population, with a p value of ≤ 0.05 .

3.4.2 Survey

To facilitate case recruitment, the study was announced in provincial veterinary medical associations newsletters, in veterinary hospitals in the provinces of Quebec and Ontario, in events organized by English Bulldog clubs in Canada and the United States, and online. Owners of affected EB were prompted to contact the research team by e-mail and were then prompted to confirm their dog had EHTS by viewing the same video used for the prevalence study. Inclusion criteria for this part of the study were that the dog was an English Bulldog and the presence of at least one episode of head tremor while the dog was in the owner's possession. Current living country was not a criterion initially. However, to make the studied population more uniform, only the data from dogs living in Canada and the United States were compiled. An online detailed survey was designed with survey software^c in both French and English. The survey was divided into 8 parts: video confirmation, head tremor description (3 subsections: description of episodes, the first episode, length & evolution of the episodes), treatments, other medical conditions, identification, origin of the dog, survival & death, and finally, video of the episodes. The survey was reviewed by an epidemiologist and validated by the members of the team and by two owners of dogs with EHTS that could not be included in the study (Boxer breed) prior to finalization of the questionnaire. For consistency purposes, an "episode" of head tremor was defined to the owners taking the survey as: "Continuous bobbing from a few seconds to several minutes. The episode is considered finished when the bobbing has stopped for at least 5 minutes. Bobbing for a few seconds within the same five minute period is considered part of the said episode". The online survey was then submitted to the selected EB owners between October 2013 and February 2014, over 2 periods of 6 weeks, during which up to 3 reminders were sent. The data was compiled using a basic electronic

spreadsheet. Missing answers were censured and descriptive statistics performed on the remaining results. The dog breed was confirmed by e-mail for all dogs in the study once it was realized that two French Bulldog owners had answered the survey.

3.4.3 Diagnostic investigation

The local EB selected for the survey that had at least one episode of EHTS in the previous 3 months were invited to take part in the clinical diagnostic investigation which included some or all of the following examinations: neurological examination performed by a neurologist, complete blood count, biochemistry profile, venous blood gas indicating acid-base status, ammonia levels, ionized calcium, base cortisol levels, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test, total T4, urinalysis with sediment examination, standard EEG, electromyography (EMG), brain magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. The study protocol was reviewed and approved by the *Comité d'Éthique d'utilisation des animaux* (Animal Care and Use Committee) of the *Université de Montréal*. Owner's consent was obtained prior to all procedures. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation test was performed if the base cortisol was below 30 nmol/L. An intramuscular injection of ACTH was given and blood collection for the measurement of cortisol levels was repeated one hour later. If elective procedures such as spaying or soft palate resection were requested, or necessary, they were performed after all the procedures related to the research project were completed.

General anesthesia was performed using a standardized protocol involving pre-oxygenation, pre-medication with 0.2 mg/kg butorphanol and 0.02 mg/kg acepromazine intramuscularly, induction with intravenous propofol to effect, intubation and maintenance of anesthesia with

inhaled isoflurane. Intravenous fluids were administered. Brain MRI was performed using a 1.5 Tesla MRI unit^d. The following sequences were obtained: T2 weighted fast spin-echo (FSE) images in all 3 planes; T1 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), T2 FLAIR, T2* gradient-echo (GRE), and diffusion weighted imaging (DWI) in transverse plane; T1 FLAIR after gadolinium injection in all 3 planes. The T1 FLAIR transverse sequence was obtained immediately after injection of contrast media, and again 5 and 15 minutes after injection. The board certified radiologist on duty and the author (SD) reviewed each of the MRI studies. Needle EMG was performed using a commercial system and software^e. A concentric 2'' x 25G needle^f was inserted and reoriented multiple times in at least 3 sites per muscle evaluated. The head and trunk (m. temporalis, m. longissimus cervicis, thoracis and lumborum), the thoracic limb (m. supraspinatus, m. infraspinatus, m. triceps brachii, m. biceps, extensor carpi radialis/common digital extensor, m superficial digital flexor and interosseus) and the pelvic limb muscles (m. gluteal, quadriceps femoris, biceps femoris, m. semitendinosus, m. gracilis, m. sartorius, m. gastrocnemius, m. cranialis tibialis and m. interosseus) were evaluated. The electric activity for each of the muscles was viewed on the computer screen, and through the Sierra Wave II System^e, was converted into sounds. The sounds were evaluated in real time. All abnormal readings were recorded and saved.

If allowed by the owner, CSF was collected from the cerebello-medullary cistern with a 22G spinal needle^g. The sample was analyzed by laboratory standards and reviewed by a board certified clinical pathologist.

The EEG was performed using a Stellate Harmonie – Esystem^h, version 6.2 with notch filter, with the low-pass filter set at 0.1 Hz and the high-pass filter set at 70 Hz. The montage included the following leads: F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, EKG, ground and reference.

Subcutaneous 26G monopolar needles were used. A first EEG was performed on admission day, without any sedation, to familiarize the dog with the procedure. A second EEG was performed on the second day. If the patient was too excited and would not sleep during the EEG, acepromazine 0.02 mg/kg was administered intravenously. Third and fourth EEG tracings were obtained as necessary. Photic stimulation was performed and recorded once the patient was calm or during slow-wave sleep.

3.5 Results

3.5.1 Prevalence

Prevalence

Between December 2005 and July 2012, 186 EB visited the hospital. Fifty-seven EB owners could not be reached by phone and were excluded, leaving 129 responders. Thirteen owners did not confirm their answer by email, leaving 116 valid answers. Twenty-two owners confirmed their dog had head tremors similar to the video, establishing the prevalence of EHTS in the EB population of the *Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire* at 19% (CI 95% 12.3-27.3%).

Out of 116 EB, there were 62 males and 54 females. Seventeen out of the 62 males (27.4%) were affected, and only 5 out of 54 (9.3%) females were affected. This difference was statistically significant (5 females/22 total, 17 males/22 total, $p=0.017$), indicating an overrepresentation of males. At time of the study, there were 22/116 (19%) dogs that were younger than 3 years old, and perhaps had not yet developed EHTS. Only 6/22 dogs were presented to the hospital specifically for EHTS.

3.5.2 Survey: The population surveyed

Eighty-seven owners answered the online survey. Seventy-two dogs met the inclusion criteria. Thirteen surveys were excluded because of the dog's location (not from North America) and 2 because the dog was not an English Bulldog (2 French Bulldogs). One survey was eliminated because the owner, after viewing the video of EHTS, confirmed he had witnessed epileptic seizures, but no EHTS episodes. In the 71 EB analyzed surveys, there were 36 males and 35 females. Thirty-four (47.9%) EB were from the United States, 32 (45.1%) EB were from Canada. Forty-two dogs (60.9%) were obtained from EB breeders, 13 (18.8%) from an individual owner and 9 (13.0%) from a rescue facility. Only 4 of the 20 people that declared having the pedigree of their dog provided the actual pedigree. Two of the North American responders asserted that their dog was adopted from a breeder in Ukraine and flown in at a young age. A majority of dogs were adopted before the age of 6 months and 18/69 (26.1%) were adopted after 6 months of age. Out of these 18 dogs, the owners of 9 dogs had no or little information about their dog's previous life, including the date of birth. Out of 66 responses, 56 (84.8%) dogs were still alive at the time of answering the survey and 10 had died. The cause of death was confirmed by a veterinarian in 5 cases (pancreatic cancer, prostatic cancer, nasal tumor, hydrocephalus with aggressive behavior and congestive heart failure), was due to natural aging in 1 case, to aggressive behavior in 1 case and was unknown in 3 cases. The age of the dogs at the time of answering the questionnaire spanned from 5 months old to almost 15 years old (mean: 1990 days (5.5 years); median: 1593 days (4.4 years)).

3.5.3 Survey: Description of the episodes

Two owners hesitated to confirm the tremors after viewing the video because their dog's tremors were much shorter and of much smaller amplitude. Thirty-two (46.3%) dogs had horizontal, or "no" head motion tremor, 17 (24.6%) had vertical, or "yes" head motion tremor, 17 (24.6%) had head tremors in both directions, and 3 (4.3%) of owners did not know the direction of the head tremors. When asked which part of the body was shaking, 63/71 (88.7%) dogs had head tremors only. The neck, front limbs and trunk were rarely involved in the others. The level of consciousness during the episodes was deemed normal in 53/71 (74.6%) dogs. Only 5 owners reported an abnormal level of consciousness and 13 others reported a possible mentation alteration. Anxiety during the episode was the most commonly reported sign of altered consciousness, as interpreted by the questionnaire responders. Five owners reported confusion and non-responsiveness to external stimuli during the most severe episodes that their dog experienced. One reported circling. Sixteen (22.5%) dogs were reported to be able to sleep during the episodes, and only 4 of them had tremors that stopped during sleep. The amplitude of the tremors was reported to be similar between episodes for the majority of dogs, with it being similar to the amplitude viewed in the video in 33 (47.1%) cases, lesser in 19 (27.1%) cases and greater in 2 cases (2.9%). No behavioral changes were noted before, during or after the episodes in the majority of dogs, but out of the 20 (28.2%) that had reported behavioral changes, anxiety and nervousness were the reported behavioral changes. This anxiety was noted during the episode of tremors for the majority of dogs, but was almost always seen a few minutes before in 5 dogs and after the tremors in 6 dogs. The behavioral changes persisted for 10 to 20 minutes after the episode for only 3 dogs. No other concomitant

clinical sign related to the episode was consistently reported; 2 people reported excessive salivation, and 2 reported lethargy.

3.5.4 Survey: The first episode

The average approximate age at EHTS onset was 838 days (2.3 years) and the median age was 618 days (1.7 years), based on 50 surveys where both the date of birth and estimated date of first episode were provided. The youngest dog reported to develop head tremors was 62 days of age and the oldest was 11.3 years. The average period of time since the last witnessed episode at time of answering the questionnaire was 888 days (2.4 years), ranging from 1 day to 4994 days (13.7 years). Results regarding the number of episodes, the duration of episodes and the frequency of episodes are reported in histograms (Figure 1). There were only 4 dogs in the study with a single episode of EHTS; 66 dogs had at least 2 episodes. The tremors were continuous during an episode for 44/63 (69.8%) dogs, but were interrupted by pauses of less than 5 minutes in 19/63 (30.1%) dogs. Only one owner reported a fixed interval between episodes; 56 people answered there was no fixed interval.

3.5.5 Survey: Triggers, interruptions, onset time, and length of episodes

The first episode did not seem to be triggered by a specific event in 42 dogs. However, some people did identify a specific event prior to the first episode: 4 people reported a recent illness, 4 people reported a recently performed procedure under sedation or anesthesia, 3 people reported recent whelping and nursing, 1 person reported an intense physical activity the previous day (ball chasing) and 1 person reported a stressful change in home

dynamics/schedule. When given a list of potential triggers to the episodes, owners only identified a stressful event, a trip in the car, a disease, an anesthesia, a diet change and a pregnancy once, and a game twice. Other triggers noted by the owners, but not consistently, included an intense physical activity/fatigue, a missed meal and the moon cycle. Although most people could not, or had not tried to trigger an episode, 5 people claimed they could cause episodes in their dog, by either recreating the typical circumstances of the episodes (moments of the day, presence of other dogs or people), stopping administration of natural products or rubbing the head in a certain way similar to the tremor motion. With regards to interrupting the episodes, 24 (33.8%) people were never able to do it, 15 (21.1%) sometimes, 9 (12.7%) often and 21(29.6%) always. Seven people were able to stop the episode by making a sound or gesture, 13 by touching the dog, 6 by making the pet change position, 25 by offering a treat or favorite toy, 7 by walking or playing elsewhere. Other means used to stop episodes included giving a form of sugar (honey, syrup) (n=6), a form of calcium (yogurt, ice cream) (n=2), and holding the head in a certain position (n=1).

There was no specific moment of the day for the episodes to occur, although the majority of owners reported the episodes were always or often seen during the day (n=30) and at night (n=31) rather than in the morning (n=17). When the episode started, 42/68 (61.8%) owners claimed that their dog was always or often sleeping or dozing and 36/57 (63.2%) claimed their dog was always or often going about its regular activity. Only a small percentage of dogs were always or often doing an intense physical activity (2/53, 3.8%) or doing something considered stressful for them such as a car ride or a visit to the veterinarian (5/53, 9.4%), at the onset of the episodes.

3.5.6. Survey: Posture and behavior during episodes

The majority of dogs had a normal posture and gait before (63/67, 94.0%) and after (65/68, 95.6%) the episodes, but 15 owners reported an abnormal posture and gait during (15/65, 23.1%) the episodes, including circling in 2 dogs, stiff gait with stretched neck (1 dog) and hunched back (3 dogs), ataxia in 1 dog and slowed movement in 1 dog. During the episodes, the owners did not notice consistently any of the following actions: yawning, trying to hide, trying to stop the tremors and barking excessively. However, one third (22/66) of the owners reported their dog always or often looked irritated and anxious, 22.6% (14/62) reported their dog was looking at a fixed point throughout the episodes and 22.2% (14/63) noticed their dog was seeking more attention than usual. After the episodes, the majority of dogs (37/66, 56.1%) always or often looked absolutely normal, but 33 dogs out of 62 answers (53.2%) always or often seemed a little tired after the episode, and 14 out of 57 (24.6%) dogs always or often seemed exhausted after the episode.

3.5.7 Survey: Evolution of episodes

When questioned about the evolution of the condition in their dog, 39/64 (60.9%) people answered that “the episodes happened in an erratic fashion (randomly) without becoming more or less frequent”, 11/64 (17.2%) people said that “the episodes were very close together at onset, but then became less frequent”, 4/64 (6.3%) people said that “the episodes became progressively more frequent then reached a maximum and then progressively became less frequent”, 1 (1.6%) person said that “the episodes became progressively more frequent, up to a certain point, then stopped completely”. Nine (14.1%) people stated that the condition did not evolve according to any of the statements suggested, some because there were only 2 to 4

episodes in a few days and then it never happened again, and some because the episodes were worsening and medication was added. At the time of answering the survey, owners were asked if they were under the impression that the disease was gone or terminated, or if it was gone when the dog departed or passed away; 28/69 (40.6%) people had not witnessed an episode in a long time, 30 (43.5%) people still observed episodes from time to time, and 4 (5.8%) still observed episodes frequently. Seven owners did not know.

3.5.8 Survey: Diagnosis and treatment of episodes

When they witnessed the first episode of EHTS, 43/71 (60.6%) of owners thought their dog was having an epileptic seizure, and 47/71 (66.2%) sought veterinary care, immediately after the first episode (n=34), or after a few episodes (n=13). According to the owners, the veterinarians diagnosed epilepsy in 7/44 (15.9%) dogs, a movement disorder in 3 (6.8%) dogs, and a common idiopathic disorder of EB (head bobbing, etc.) in 14 (31.8%) dogs. Nineteen/44 (43.2%) veterinarians did not appear to know, or did not say, what the diagnosis was. Eleven owners initiated treatment. Five owners gave sugar supplementation, natural products or changed their dog's diet. Five owners medicated their dog with phenobarbital (n=2), diazepam (n=1) or another unknown medication (n=2). One owner initiated calcium supplementation. All treatments seemed to improve the condition, by either decreasing the frequency of the episode or decreasing its severity and its frequency. The two dogs that were started on phenobarbital remained on phenobarbital to the day of answering the survey. The other treatments were stopped, or used only as needed, shortly after starting them, as the episodes improved, except one person who continued natural supplements (melatonin, homeopathic products) and calcium supplementation long term.

3.5.9 Survey: Concomitant conditions

When the EHTS episodes started, 24/68 (35.3%) dogs had other significant medical conditions: skin disease from allergies (n=6), urinary problems (n=4), eyelid problems (n=4), behavior/anxiety disorders (n=4), respiratory issues (n=3), recent whelping (n=2), recent neuter surgery (n=2), epilepsy (n=1), otitis (n=1), cleft palate (n=1), cardiac disease (n=1), digestive issues (n=1), thrombocytosis (n=1), and musculo-skeletal condition (n=1). A veterinarian had examined 22 of those 24 dogs for these medical conditions, and 12 dogs were under treatment. Five of 71 (7.0%) owners answered that their dog had also had at least one seizure during their lifetime that was not a classic EHTS episode. Finally, a third of the studied dogs (23/71, 32.4%) also had anxiety issues or abnormal behaviors: anxiety/aggression (n=17), fly-biting (n=7), obsessive-compulsive disorder (n=5), excessively possessive of balls and toys (n=3), thunderstorm anxiety (n=2) and air licking (n=2).

3.5.10 Video analysis

Videos of 8 dogs were available for review by a board certified neurologist and all 8 dogs were confirmed to have EHTS.

3.5.11 Diagnostic investigation

Five dogs underwent extensive diagnostic testing. The results for each of the 5 dogs are summarized in Table 1. Three of these 5 dogs had a low base cortisol, but all 3 dogs responded to ACTH stimulation test, ruling out hypoadrenocorticism. Brain MRI revealed abnormalities

in 4 of the 5 dogs (Table 1). Four of the five dogs underwent an elective procedure during anesthesia after the diagnostic testing was completed (Table 1). No EHTS episode occurred while recording the EEG. Slow-wave sleep was recorded in 4 of 5 EB. No ictal or interictal abnormality was identified on EEG.

3.6 Discussion

This study provides extensive data regarding EHTS in the North American population of EB and allows for comparison with the EB observed in Europe. As a thorough diagnostic investigation was not conducted on a sample of the EB in the European study, this study also provides additional data regarding the potential nature of this condition.

Of all breeds of dog, the condition of EHTS is definitely more prevalent in the Bulldogs¹. The prevalence of EHTS of 19% in the studied population is much lower than the 38% prevalence found in the study by Guevar⁴. Possible explanations for this difference include a selection bias in the case recruitment method for the European study which could have overestimated the prevalence, the small sample size in the current study which could have underestimated the prevalence and possibly, if there is an hereditary component to this condition, a higher prevalence in the European EB lineage than the North American EB lineage. Since a similar proportion of dogs below the age of 3 years old was present in both studies, this is not a factor that could have underestimated the prevalence in this study. The overrepresentation of males compared to females in the prevalence study also differs from the European EB, but this male predisposition was also found in the DP studied by Wolf³. A sex predisposition may reflect a

specific mode of genetic transmission (i.e. x-linked), but further prevalence studies with a larger sample size and genealogical studies are necessary to confirm this hypothesis.

Overall, other than the prevalence and male predisposition, the findings in this study indicate that EHTS in the North American population of EB is similar to the European EB population. The surveyed population was similar in respect to age and sex distribution, with almost a 50/50 ratio of male to females and a median age of 4 years old. The onset of head tremors was at a younger age with a median of 1.7 years in this study and 2 years in the study by Guevar et al⁴. The tremors involved mostly the head and were horizontal for the majority of dogs in this study, but were also vertical or bi-directional for a significant proportion of dogs as reported in Guevar's study. As can be seen in figure 1.D and 1.F, and as reported in the study by Guevar, the frequency of episodes is very variable with no evidence of specific tendencies. However, tendencies were observed regarding the number of episodes in 24h and the duration of episodes. The number of episodes reported by Guevar was from 1 to 11, with a median of 2, which correlates with the median of 2 to 5 episodes per day obtained in this study. Although the duration of the episodes was not described in detail in the study by Guevar, the range of duration was similar in both populations: the episodes lasted from seconds to 3 hours in 60 of the 61 dogs for which an answer was provided. This study further specifies the duration of episodes to less than 5 minutes, with 73% (48/66) of the population having an average length of episode under 5 minutes. In the study by Guevar, the tremors were reported to be continuous during the episodes, while only the occasional dog was observed to have a few seconds pause. This tendency was also observed in the present study with 70% of the cases having uninterrupted episodes. In both studies, there was no specific consistent trigger or

moment of the day before the episodes started, with similar small percentages of stressful events, whelping or diseases identified as trigger events. In fact, dogs were resting or going about their regular activity in the vast majority of cases in both studies. Finally, a similar rate of spontaneous resolution was observed in both studies, with 40.9% in the current study and 49% in Guevar's.

This study, like the other studies on EHTS, confirms the benign nature of the condition; this syndrome caused no death and although the tremors were very long in a few cases, the majority of cases only had episodes shorter than 5 minutes, and close to half of the animals had spontaneous resolution of the tremors without treatment.

Initially, EHTS was hypothesized as being a postural myoclonus related to a problem of the muscle spindle². A good proportion of dogs in this study (22%) did not have their tremors stop even when asleep, and the majority of dogs in this study could not have their tremors stopped by changing position or doing some other activity that involved voluntary movement. These observations go against the above mentioned muscle spindle theory as the tremors did not resolve when the head was supported or during voluntary movement. These results are also different than Shell and Wolf's studies, in which 87% of dogs and 66.7% of DP, respectively, had their tremors stop momentarily or completely when the animal turned its head to respond to a verbal or tactile stimulation. In the current study, only about one third of the dogs could always have their episodes interrupted by external stimuli. This difference may be explained by breed differences and may suggest that the condition is more severe in EB.

The mental status and the posture of the dogs during the episodes were only reported to be abnormal in a small percentage of dogs in both EB studies. Mental status alteration unrelated to anxiety could indicate thalamocortical involvement, which could be in favor of the hypothesis that EHTS is a form of seizure activity. Abnormal postures are associated with movement disorders, but are also seen during seizures. Also, five dogs in this study had concurrent typical generalized seizures consistent with epilepsy. Idiopathic (genetic) epilepsy has not been identified in the English Bulldog breed⁶, but the hypothesis that EHTS is part of an idiopathic epilepsy syndrome in this breed has been raised on multiple occasions, especially after epileptogenic activity consisting of 6 Hz spike-and-wave discharges (3 dogs) and 12–14 Hz polyspike-and-wave pattern (1 dog) was recorded during episodes of EHTS on portable EEG^a. The 5 bulldogs in this study that underwent EEG did not have epileptogenic activity, but EEG was not recorded during an episode of tremor. Antiepileptic medication (phenobarbital) was successful in the 2 cases in which it was used in this study but the sample size was insufficient to prove a trend and the absence of control subjects cannot support any theory at this point. The high rate of spontaneous resolution of EHTS in both EB studies without any antiepileptic treatment goes against an epilepsy theory. More studies investigating the actual electroencephalographic activity of the brain during these episodes and controlled studies testing the success of antiepileptic medication treatment are required to investigate this hypothesis further.

The most currently accepted theory about EHTS is that it is a form of paroxysmal dyskinesia. Very few head tremors as seen in dogs have been described in the dyskinesias of other species. Many paroxysmal dyskinesias of genetic origin are described in humans⁷, but symptomatology

includes paroxysmal dystonia, choreoathetosis, ballism, even seizures (focal and generalized); rarely head tremors. Tremors represent a very active field of research in human medicine where classification, etiology, pathophysiology and diagnosis are still very controversial^{8,9}. It is beyond the scope of this article to compare EHTS with all potential tremor syndromes in humans. However, there are only a few reports of paroxysmal dyskinesia manifested by a tremor localized solely to the head¹⁰⁻¹³. A genetic mutation was associated to head tremors in a few cases of paroxysmal dystonic head tremors¹¹. A bobble head doll syndrome has been described in humans^{14,15}, but is caused by caudal fossa conditions (congenital or acquired) that were not identified on the MRI of our EB. Spasmus nutans is another dyskinesia that manifests with head tremors¹², however, a concomitant nystagmus and torticollis accompany this syndrome, which are not seen in EB. Some dyskinesias are acquired after a trauma or disease that creates a lesion within the thalamus or the basal nuclei⁷. Again, no lesions in those structures were identified on MRI of dogs with EHTS. In the studies by Guevar and by Wolf, comparisons between EHTS and essential tremors were made. Although some similarities are present, the clinical evolution of this neurodegenerative disease, like Parkinson's disease, is very different from EHTS in dogs^{16,17}. This fact is confirmed once again by the current study in which spontaneous resolution occurred in 40% of the cases and stabilization or regression of the episodes was noted in another 43% of cases. The only movement disorder described in humans that could resemble EHTS is the paroxysmal head tremor associated to a genetic mutation in the *CACNA1A* gene^{10,13}. Pedigree studies followed by genome wide associations genetic studies focusing on previously identified genetic mutations in human paroxysmal dyskinesias are needed to investigate this hypothesis further.

Finally, behavioral disorders were identified in one third of the studied population in this study. One could hypothesize that EHTS is a manifestation of an anxiety syndrome related tremor. The absence of trigger events and stressful events in two thirds of the cases, however, does not support this theory.

It has long been believed by the EB breeders that EHTS was caused by hypocalcemia and hypoglycemia, hence the recommendations to give sugar or dairy products to stop the episodes. As in previous studies, this study confirms that hypocalcemia or hypoglycemia are not causes of EHTS. In fact, diagnostic investigations on affected EB could not identify metabolic or endocrine disorders, structural thalamocortical and cerebellar lesions as a cause of EHTS. The brain MRI abnormalities found on our EB were not repeatable between the 5 subjects, except for some degree of hydrocephalus, which has been identified as a “normal” anatomical variation in this breed^{18,19}. Finally, it was demonstrated in 2014, that magnesium deficiency is common in Bulldogs and could lead to comorbidities²⁰. Nor magnesium or ionized magnesium levels were measured as part of this study but should be investigated in the future.

Limitations of this study include recall bias as the median time from the last witnessed episode to answering the questionnaire was 2.4 years, with a range from 1 day to 11 years. Also, the prevalence and survey study results are extrapolated to the North American population of EB but the prevalence study was conducted at one hospital in the province of Quebec and a large proportion of surveyed EB were from the province of Quebec (45%), which may skew the results to represent a smaller population of EB. Unfortunately, the small number of pedigrees

provided for the EB in North America did not allow for investigation of the hereditary hypothesis as suggested in the study by Wolf in DP. Also, only 5 EB underwent diagnostic investigation and some of the tests were not performed in all 5 dogs (i.e. CSF analysis); this small sample size limits the impact of the results of the 3rd phase of this study.

Our data found that 43% of veterinarians did not know what EHTS was when presented with a case while 15% of veterinarians diagnosed and treated epilepsy. EHTS has been misdiagnosed for years, but recent studies have suggested a benign nature of the condition and do not support the use of antiepileptic treatment at this time. This study provides a rational basis for further research regarding the pathophysiology and the genetics of the syndrome and should raise awareness amongst the veterinary practitioners as to the presence of this previously minimally described condition in the North American population of English bulldogs.

3.7 Footnotes

a. James FMK, Dugas S, Cortez M et al. Epileptogenic electroencephalographic findings in canine episodic head tremor syndrome, in Proceedings. 8th Symposium ESVN-ECVN, Amsterdam, The Netherlands 18th-19th September 2015.

b. UVIS, The University of Georgia, Athens, Georgia, United States.

c. LimeSurvey Version 2.00 software, LimeSurvey Project Team / Carsten Schmitz (2015) / LimeSurvey: An Open Source survey tool / LimeSurvey Project Hamburg, Germany. URL <http://www.limesurvey.org>.

d. GE Signa Echospeed HDxt 1.5 Tesla, GE Healthcare, Mississauga, Ontario, Canada.

e. Cadwell Sierra Wedgel®, Cadwell Laboratories, Kennewick, Washington.

- f. Ambu® Neuroline Concentric Needle, Baltorpbakken, Ballerup, Denmark.
- g. BD™ Spinal Needle with Quincke type point, BD Medical, Franklin Lakes, New Jersey.
- h. Stellate Harmonie routine EEG system, Natus Medical Incorporated, Pleasanton, California.

3.8 References

1. Shell LG, Berezowski J, Rishniw M, et al. Clinical and Breed Characteristics of Idiopathic Head Tremor Syndrome in 291 Dogs: A Retrospective Study. *Veterinary Medicine International* 2015;2015:1–6.
2. DeLahunta A, Glass E. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* Saunders Elsevier. 3rd ed. St-Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009:214-215.
3. Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, et al. An inherited episodic head tremor syndrome in Doberman pinscher dogs. *Mov Disord* 2011;26:2381–2386.
4. Guevar J, De Decker S, van HAM LML, et al. Idiopathic head tremor in english bulldogs. *Mov Disord* 2013;29:191–194.
5. Urkasemsin G, OLBY NJ. Canine Paroxysmal Movement Disorders. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice* 2014;44:1091–1102.
6. Hülsmeier V-I, Fischer A, Mandigers PJJ, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force’s current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research* 2015:1–28.
7. Weber YG, Lerche H. Genetics of paroxysmal dyskinesias. *Current neurology and neuroscience reports* 2009:206–211.
8. Gövert F, Deuschl G. Tremor entities and their classification. *Current Opinion in Neurology* 2015;28:393–399.
9. Brittain JS, Cagnan H, Mehta AR, et al. Distinguishing the Central Drive to Tremor in

Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Journal of Neuroscience* 2015;35:795–806.

10. Molloy A, Kimmich O, Martindale J, et al. A novel CACNA1A mutation associated with adult-onset, paroxysmal head tremor. *Mov Disord* 2013;28:842–843.

11. Hughes AJ, Lees AJ, Marsden CD. Paroxysmal dystonic head tremor. *Mov Disord* 1991;6:85–86.

12. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, et al. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *Journal of Neurology* 2016;0:1–13.

13. Geerlings RP, Koehler PJ, Haane DY, et al. Head tremor related to CACNA1A mutations. *Cephalalgia* 2011;31:1315–1319.

14. Bhattacharyya KB, Senapati A, Basu S. Bobble-head doll syndrome: some atypical features with a new lesion and review of the literature. *Acta Neurol Scand* 2003;108:216–220.

15. De Brito Henriques JG, Henriques KSW, Filho GP, et al. Bobble-head doll syndrome associated with Dandy–Walker syndrome. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 2007;107:248–250.

16. Reinoso G, Allen JC Jr, Au WL, et al. Clinical evolution of Parkinson's disease and prognostic factors affecting motor progression: 9-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2014;22:457–463.

17. Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *The Lancet* 2007;369:1152–1154.

18. Vite CH, Insko EK, Schotland HM. Quantification of cerebral ventricular volume in English bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1997;38:437–443.

19. Ryan CT, Glass EN, Seiler G, et al. Magnetic resonance imaging findings associated with lateral cerebral ventriculomegaly in English Bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2013;55:292–299.

20. Mellema MS, Hoareau GL. Hypomagnesemia in brachycephalic dogs. J Vet Int med 2014;28:1418–1423.

3.9 Table and figures to accompany article

Figure 4. Survey results regarding the duration (A, C, E and G), number (B) and frequency (D, F) of episodes of EHTS. Figure 1. in article.

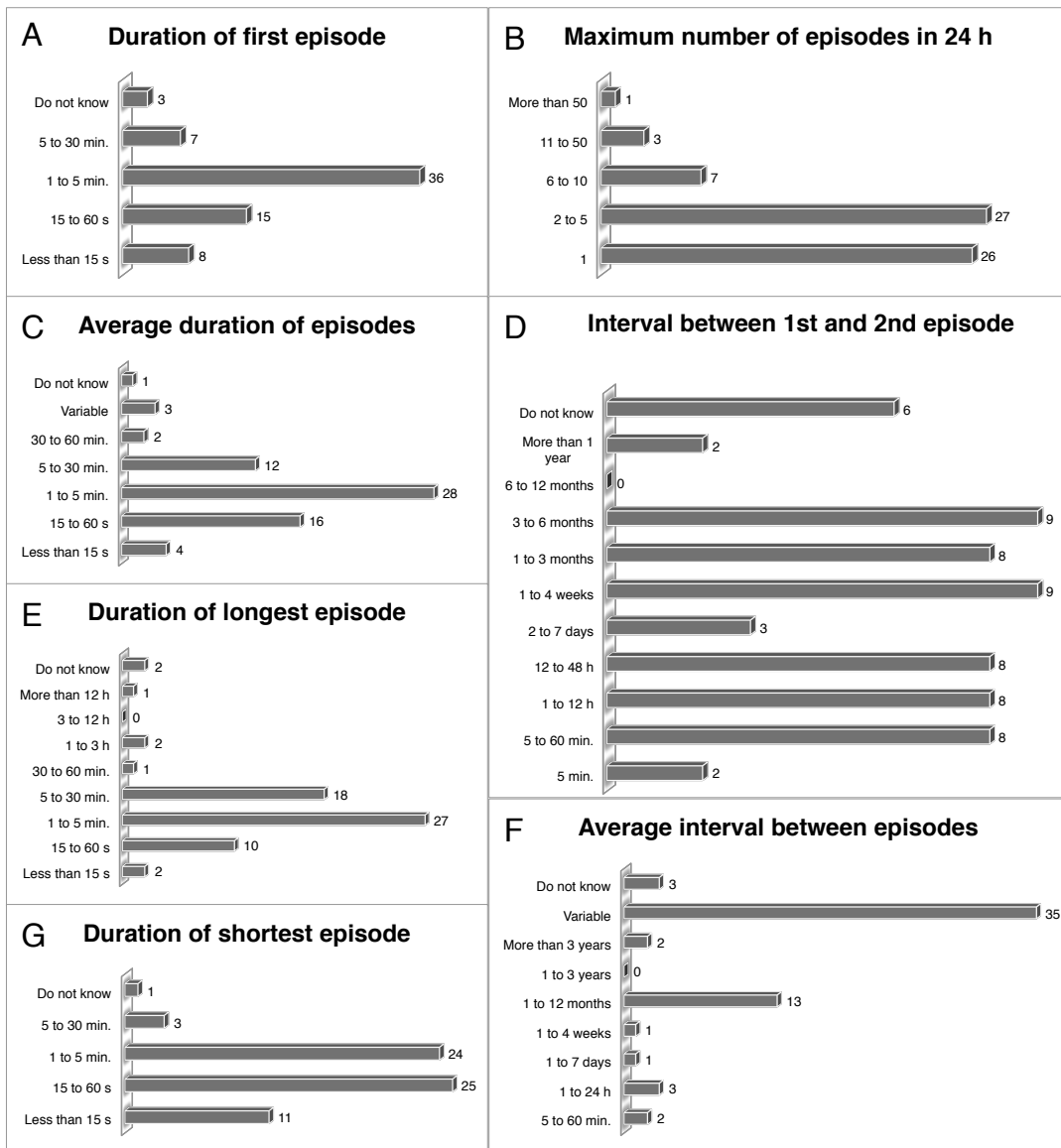


Tableau V. Results of diagnostic tests in 5 English Bulldogs. Abbreviations: WNL = within normal limits. Table 1. in article.

Examination	EB 1	EB 2	EB 3	EB 4	EB 5
Sex and age	Neutered male, 18 months	Female, 5 months	Neutered male, 14 months	Male, 23 months	Neutered male, 39 months
Neurological examination	Delayed paw replacement both pelvic limbs and stiff pelvic limb gait	WNL	WNL	Delayed paw replacement right pelvic limb and stiff pelvic limb gait	Slight proprioceptive ataxia of the pelvic limbs with right hind limb lameness consistent with a T3 – L3 lesion
Complete blood count	WNL	Mild anemia Moderate thrombocytosis	WNL	WNL	Mild eosinophilia Mild lymphopenia
Biochemistry profile	WNL	Moderate increase in phosphorus at 2.65 (0.75-1.70 mmol/L) Mild decrease in total protein at 53.60 (56.60-74.80	Mild increase in BUN 8.41 (2.09 - 7.91mmol/L)	WNL	WNL

		g/L)			
Urinalysis	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL
Venous blood gas with ionized calcium	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL
Total T4 (Normal=13-38 nmol/L)	30.50	31.60	30.10	20.60	16.40
Base cortisol (Normal=30-230 nmol/L)	63.20	15.30	61.80	15.00	10.2
ACTH stimulation test : Cortisol 1 hour post (Normal=150-330 nmol/L)	---	434	---	241	295
Ammonia (Normal=0-100 umol/L)	43.00	19.00	40.00	22.00	39.00
Brain MRI	Moderate non-obstructive hydrocephalus (ex-vacuo)	Thickened soft palate with decreased larynx size, consistent with brachycephalic	Moderate non-obstructive hydrocephalus (ex-vacuo) with impression of	Ventricular asymmetry but brain otherwise	Mild generalized cerebral atrophy

	<p>with impression of mild cerebral atrophy</p> <p>Left otitis media</p> <p>Synovial cysts (2) of the left temporo-mandibular joint</p>	<p>upper airway syndrome</p> <p>Brain WNL</p>	<p>mild cerebral atrophy</p> <p>Slight decrease in volume of caudal fossa without compression of brainstem or cerebellum</p>	WNL	
EMG	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL
Cerebrospinal fluid analysis	---	---	---	WNL	---
Elective procedure	<p>Laser excision of elongated soft palate</p> <p>Excision of everted laryngeal saccules</p>	<p>Excision of elongated soft palate</p> <p>Excision of everted laryngeal saccules</p> <p>Correction of stenotic nares</p> <p>Ovariohysterectomy</p>	---	Castration	Excision of elongated soft palate

Discussion

Les objectifs de ce projet de recherche étaient d'établir la prévalence du STET chez les BA, de caractériser le syndrome et de déterminer s'il y a une cause sous-jacente métabolique ou anatomique évidente à ce syndrome. Cette étude fournit une description détaillée du STET chez la population nord américaine de BA et permet la comparaison avec la population européenne de BA étudiée par Guevar². Enfin, cette étude rend disponible des données quant aux causes possibles de ce syndrome chez le BA.

La prévalence du STET est de 19% chez le BA québécois, ce qui est beaucoup moins que chez les BA étudiés par Guevar et suggère que s'il s'agit d'une condition transmise génétiquement, la lignée européenne est plus affectée que la lignée nord-américaine. La prédisposition des mâles au STET telle qu'identifiée dans cette étude et dans l'étude de Wolf chez les DP¹ pourrait également supporter l'hypothèse d'un mode de transmission génétique spécifique (ex. liée au X), quoique des études de prévalence sur un plus grand échantillon et des études généalogiques soient nécessaires pour confirmer ces idées. L'hypothèse que le STET était un syndrome rencontré chez le BA a été prouvée par cette étude puisque près d'un BA sur 5 est affecté.

Le STET est caractérisé par un tremblement rapide de la tête exclusivement, débutant en jeune âge (médiane 1.7 an), qui dure généralement moins de 30 minutes, de fréquence variable, qui est occasionnellement déclenché par un stress et qui peut parfois être interrompu par les propriétaires. Les épisodes de tremblements de tête cessent spontanément chez près de la moitié des chiens et n'ont pas causé de morbidité significative ou de mortalité, ce qui donne au STET un caractère bénin. Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus par Guevar et suggèrent que le syndrome est très similaire chez les lignées européennes et nord-américaines de BA. L'hypothèse émise en début de projet quant à l'évolution du syndrome n'est pas supportée par ces résultats puisqu'aucune tendance n'a été identifiée quant au patron

d'occurrence des épisodes. Par contre le jeune âge au début des épisodes, le haut taux de résolution et l'absence d'éléments déclencheurs dans la majorité des cas ont été confirmés.

Aucune cause métabolique ou anatomique sous-jacente n'a pu être identifiée; la physiopathologie et la nature du STET demeurent donc inconnues. L'hypothèse du tremblement postural relié à un dérangement physiologique du mécanisme réflexe d'étirement des faisceaux musculaires du cou n'est pas supportée par cette étude puisque les tremblements ne cessaient pas lorsque la tête était appuyée ou qu'un mouvement volontaire était initié. L'hypothèse que le STET fait partie d'un syndrome épileptique n'est pas rejetée, mais n'est par ailleurs, pas supportée par les résultats obtenus. Cinq des chiens étudiés avaient des crises épileptiformes typiques de l'épilepsie idiopathique canine en plus des épisodes de tremblements de tête. Par contre, seulement un très petit nombre de propriétaires a relevé des altérations de conscience ou des postures anormales durant l'épisode, ce qui n'est pas typique de la symptomatologie des crises épileptiformes habituelles. Un nombre insuffisant de patient a été traité avec des médicaments antiépileptiques dans cette étude pour en tirer quelconques conclusions, mais le haut taux de résolution spontanée du STET sans médicament antiépileptique va encore une fois, à l'encontre de cette théorie. Une étude récente ayant identifiée de l'activité épileptiforme sur EEG portable durant les épisodes de tremblements de tête¹⁹ supporte cette hypothèse, mais un plus grand nombre de cas devra être évalué avant de pouvoir conclure sur un lien causal. L'hypothèse émise en début de projet et énoncée par Guevar, que le STET est une dyskinésie paroxysmale, n'est pas rejetée, ni confirmée par les présents résultats. Guevar et Wolf ont comparé le STET à la maladie de Parkinson et aux tremblements essentiels, les désordres du mouvement les plus communs chez l'homme. L'évolution de ces maladies neurodégénératives est toutefois bien différente du STET, ce qui exclue ces conditions des causes possibles de STET. Les dyskinésies paroxysmales décrites chez l'homme ne causent généralement pas un tremblement exclusif de la tête tel qu'observé avec le STET. Quelques exceptions relevées incluent le *bobble head doll syndrome* secondaire à une anomalie de la fosse caudale (acquise ou congénitale), le *spasmus nutans* et un trauma crânien causant une lésion des noyaux basaux ou du thalamus. Les signes cliniques et les résultats d'IRM associés à ces conditions ne correspondent toutefois pas au STET caractérisé

dans la présente étude. La seule dyskinésie paroxysmale qui ressemble au STET est le tremblement de tête paroxysmal associé à la mutation du gène *CACNA1A*. Des analyses de pedigree de chiens affectés suivis d'études génétiques de type *genome wide associations* en se basant sur des mutations génétiques déjà identifiées chez l'homme constituent la prochaine étape pour investiguer cette hypothèse. Enfin, les hypothèses longtemps entretenues par les éleveurs de BA énonçant l'hypoglycémie et l'hypocalcémie comme cause du STET sont à présent réfutées. En effet, les résultats des investigations diagnostiques effectués dans le cadre de cette étude n'ont pas permis d'identifier d'encéphalopathies métaboliques, endocrines et structurelles (noyaux basaux, cervelet). La déficience en magnésium, rapportée communément chez la race BA³⁸, n'a pas été étudiée dans le cadre de ce projet et mérite qu'on s'y attarde dans le futur.

Nos résultats suggèrent que 43% des vétérinaires auxquels un cas de STET était présenté ne connaissaient pas cette condition et que 15% des vétérinaires ont diagnostiqué et traité une épilepsie. Les résultats de la présente étude suggérant un syndrome à évolution bénigne et autolimitant dans près de la moitié des cas ne supportent pas actuellement l'usage de médicaments antiépileptique dans le traitement du STET.

Il aurait été intéressant d'étudier le pedigree des sujets affectés dans cette étude pour investiguer l'hypothèse d'une dyskinésie paroxysmale héréditaire. Malheureusement, malgré les demandes, les participants à l'étude n'ont pas envoyé ou n'avaient pas en leur possession, le pedigree de leur animal.

Les limites importantes de cette étude sont le biais de rappel pour les répondants à la phase 2 du projet puisque la médiane de temps depuis l'observation du dernier épisode au moment de répondre au questionnaire était de 4.2 années. Aussi, bien que les résultats soient extrapolés à toute la population nord-américaine de BA, l'étude de prévalence a été effectuée au CHUV uniquement et une grande proportion des répondants au questionnaire (45%) vivaient dans la province de Québec uniquement. Il se pourrait donc que les résultats obtenus

soient plus représentatifs de la population québécoise de BA que de la population nord-américaine. Enfin, seulement 5 sujets ont participé à la phase 3 de ce projet et certains des examens diagnostiques n'ont pas été effectuée sur tous les chiens (ex. analyse LCR); ce petit échantillon réduit l'impact des résultats de cette phase touchant l'étiologie du STET.

Conclusion

Le STET est une condition commune mais bénigne chez le BA. Elle est caractérisée par un tremblement rapide de la tête débutant à environ 1.7 an d'âge (médiane), d'une durée de moins de trente minutes, de fréquence variable, occasionnellement déclenchée par un stress et pouvant parfois être interrompu. La physiopathologie demeure indéterminée mais considérant les résultats de la présente étude et les récentes publications sur le sujet, les deux hypothèses les plus plausibles sont qu'il s'agit d'un désordre du mouvement, plus précisément une dyskinésie paroxysmale héréditaire, ou d'une forme atypique de désordre épileptiforme.

En 2011, au moment d'entreprendre ces investigations, le STET était méconnu. Durant plusieurs années, plusieurs cas ont été diagnostiqués et traités comme une épilepsie, possiblement à tort, avec des médicaments qui ont des effets secondaires significatifs. La présente étude procure une base d'information pour approfondir les recherches sur la physiopathologie et l'origine de ce syndrome. Elle permet également de sensibiliser les praticiens vétérinaires à l'existence de ce syndrome chez le BA nord américain, afin qu'un diagnostic et traitement approprié, c'est-à-dire l'absence de traitement dans le cas présent, soient établis.

Bibliographie

1. Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, Sewell AC, Fischer A. An inherited episodic head tremor syndrome in Doberman pinscher dogs. *Mov Disord* [Internet]. 2011 Sep 13;26(13):2381–6.
2. Guevar J, De Decker S, van HAM LML, Fischer A, Volk HA. Idiopathic head tremor in english bulldogs. *Mov Disord*. 2013 Dec 27;29(2):191–4.
3. Shell LG, Berezowski J, Rishniw M, Nibblett BM, Kelly P. Clinical and Breed Characteristics of Idiopathic Head Tremor Syndrome in 291 Dogs: A Retrospective Study. *Veterinary Medicine International*. 2015;(7):1–6.
4. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches. *The veterinary journal*. 2016(214):109-116.
5. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:2–23.
6. Garosi LS, ROSSMEISL JH, Lahunta A, Shelton GD, Lennox G. Primary orthostatic tremor in Great Danes. *Journal of veterinary internal medicine*. Wiley Online Library; 2005 Jul 13;19(4):606–9.
7. DeLahunta A, Glass E. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology* Saunders Elsevier. 3rd ed. St-Louis, Missouri: Saunders Elsevier; 2009: 214-215.
8. Urkasemsin G, OLBY NJ. Canine Paroxysmal Movement Disorders. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. Elsevier Inc; 2014 Nov 1;44(6):1091–102.
9. Molloy A, Kimmich O, Martindale J, Moore H, Hutchinson M, O'Riordan S. A novel CACNA1A mutation associated with adult-onset, paroxysmal head tremor. *Mov Disord* [Internet]. 2013 May 21;28(6):842–3.
10. Geerlings RP, Koehler PJ, Haane DY, Stam AH, de Vries B, Boon EM, et al. Head tremor related to CACNA1A mutations. *Cephalalgia*. 2011 Sep 15;31(12):1315–9.
11. Ure RJ, Dhanju S, Lang AE, Fasano A. Unusual tremor syndromes: know in order to recognise. *Journal of Neurology*. 2016;0:1–13.
12. Abdo WF, van de Warrenburg, Bart P. C., Burn DJ, Quinn NP, Bloem BR. The clinical approach to movement disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2010 Jan;6(1):29–37.
13. Vanhaesebrouck AE, Bhatti S, Franklin R. Myokymia and neuromyotonia in veterinary medicine: a comparison with peripheral nerve hyperexcitability syndrome in humans. *The veterinary journal*. 2013(197):153-162.

14. Weber YG, Lerche H. Genetics of paroxysmal dyskinesias. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;(9):206–11.
15. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain*. 2008 Jul 1;131(7):1831–44.
16. Jankovic J, Demirkiran M. Classification of paroxysmal dyskinesias and ataxias. *Adv Neurol*. 2002;89:387–400.
17. Gövert F, Deuschl G. Tremor entities and their classification. *Current Opinion in Neurology*. 2015 Aug;28(4):393–9.
18. Bagley R. Tremor syndromes in dogs: Diagnosis and Treatment. *J Small Animal Practice*. 1991(33):485-490.
19. James F, Dugas S, Cortez MA, Saunders S, Barnard L, Leblond G, et al. Proceedings 28th Symposium ESVN-ECVN, Amsterdam, The Netherlands 18th-19th September 2015. *Journal of veterinary internal medicine*. 2016 Feb (30):440-468.
20. Gill JL, Tsai KL, Krey C, Noorai RE, Vanbellinghen J-F, Garosi LS, et al. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *Neurobiol Dis*. 2012 Jan; 45 (1):130-6.
21. Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *The Lancet*. 2007;369:1152–4.
22. Schneider SA, Obeso JA. Clinical and Pathological Features of Parkinson’s Disease. In: Nguyen PHH, Cenci AM, editors. *Behavioral Neurobiology of Huntington’s Disease and Parkinson’s Disease*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. pp. 205–20. (Behavioral Neurobiology of Huntington’s Disease and Parkinson’s Disease).
23. Pan-Montojo F, Schwarz M, Winkler C, Arnhold M, O’Sullivan GA, Pal A, et al. Environmental toxins trigger PD-like progression via increased alpha-synuclein release from enteric neurons in mice. *Sci Rep*. 2012 Nov 30;(2):1-12.
24. Hughes AJ, Lees AJ, Marsden CD. Paroxysmal dystonic head tremor. *Mov Disord*. 1991;6(1):85–6.
25. Benton JW, Nellhaus G, Huttenlocher PR. The bobble-head doll syndrome Report of a unique truncal tremor associated with third ventricular cyst and hydrocephalus in children. *Neurology*; 1966 Aug; (16):725-729.
26. Goikhman I, Zelnik N, Peled N, Michowiz S. Bobble-head doll syndrome: A surgically treatable condition manifested as a rare movement disorder. *Mov Disord*. 1998 Jan;13(1):192–4.

27. De Brito Henriques JG, Henriques KSW, Filho GP, Fonseca LF, Cardoso F, Silva MCD. Bobble-head doll syndrome associated with Dandy–Walker syndrome. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. American Association of Neurological Surgeons; 2007 Sep;107(3):248–50.
28. Bhattacharyya KB, Senapati A, Basu S. Bobble-head doll syndrome: some atypical features with a new lesion and review of the literature. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:216–20.
29. Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, Bahi Buisson N, Cochen de Cock V, Roze E. Developmental and benign movement disorders in childhood. *Mov Disord*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2010;25(10):1317–34.
30. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*. BMC Veterinary Research; 2015 Oct;(11):182-11p.
31. Hülsmeier V-I, Fischer A, Mandigers PJJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force’s current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research*. BMC Veterinary Research; 2015 Aug;(11):175–28p.
32. LA S, HM H Jr, SV B. Epizootiologic features of canine hydrocephalus. *American Journal of Veterinary Research*. 1979 Jan 1;40(3):411–3.
33. Ryan CT, GLASS EN, Seiler G, Zwingenberger AL, MAI W. Magnetic resonance imaging findings associated with lateral cerebral ventriculomegaly in English Bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound* [Internet]. 2013 Nov 25;55(3):292–9.
34. Vite CH, Insko EK, Schotland HM. Quantification of cerebral ventricular volume in English bulldogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 1997;38(6):437–43.
35. Gandini G, Botteron C, Brini E, Fatzer R. Cerebellar cortical degeneration in three English bulldogs: clinical and neuropathological findings. *J Small Animal Practice*. 2005 Jun;(46):291-294.
36. Hendricks JC. Brachycephalic Airway Syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Elsevier; 1992 Sep;22(5):1145–53.
37. Hendricks JC, Kline LR, Kovalski RJ, O'Brien JA, Morrison AR, Pack AI. The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*. American Physiological Society; 1987 Oct 1;63(4):1344–50.
38. Mellema MS, Hoareau GL. Hypomagnesemia in brachycephalic dogs. *J Vet Intern Med*. 2014;28:1418–23.

39. Cortés Y. Magnesium disturbances in critically ill patients. Compendium on continuing education. 2007 Jul: 420-427.

Annexe 1 : Questionnaire téléphonique standardisé pour étude de prévalence

Propriétaires de bouledogues anglais relevés sur UVIS

Bien vérifier que le propriétaire n'a pas plusieurs chiens sélectionnés dans l'échantillon. Si oui, remplir un questionnaire pour chaque chien échantillonné.

- Bonjour, puis-je parler à Monsieur ou Madame _____ svp?

- Bonjour Monsieur ou Madame _____. C'est Dre Stéphanie Dugas à l'appareil. Je suis vétérinaire en neurologie à la Faculté de Médecine Vétérinaire de St-Hyacinthe. Est-ce un bon moment pour vous parler?

- Oui. Parfait. Alors, je vous appelle parce que je fais un projet de recherche concernant une maladie des bouledogues anglais que nous appelons 'Tremblement de tête idiopathique' ou en anglais, le head bobbing. En consultant les dossiers du CHUV à St-Hyacinthe, j'ai pu voir que vous étiez propriétaire d'un bouledogue anglais qui s'appelait _____ en (année). Est-ce bien vrai?

- Oui, c'est bien cela. Dans ce cas, me permettez-vous de prendre un peu de votre temps pour vous questionner au sujet de -----? Puis-je vous rappeler à un meilleur moment?

- Oui, alors je serai brève. Un des objectifs de mon étude est de déterminer la prévalence de la maladie chez les bouledogues anglais, c'est-à-dire, déterminer le pourcentage de chiens qui sont affectés par la maladie. On ne connaît ni la cause, et ni l'évolution de la maladie pour le moment. Les signes cliniques qui sont notés en général peuvent être minimes mais aussi très sévères. Ce sont des tremblements assez rapides de la tête, un peu comme dans le Parkinson. Les tremblements durent de plusieurs minutes à heures. La façon de trembler peut se décrire un peu comme les petites figurines en forme d'animaux ou de personnes qu'on mettait dans la voiture il y a quelques années et qui bougent continuellement la tête. Les chiens demeurent conscients durant les tremblements et répondent à leurs noms comme d'habitude.

Donc mon premier but c'est de savoir si _____ a été affecté ou non. **Est-ce qu'il a présenté à un moment ou un autre des tremblements de la tête qui vous font penser à ce que je viens de décrire?**

NON (groupe contrôle): Et puis, est-ce qu'il a déjà eu des crises épileptiformes ou des convulsions?

NON : est-ce que _____ est toujours en vie?

Non : Quand est-il décédé? De quelles causes? Je suis désolée. Quel âge avait-il au moment de son adoption? Notez. (Allez à la fin)

Oui : Parfait. (Allez à la fin)

Ne sait pas : À quel moment avez-vous perdu la trace de _____? À quel âge avait-il été adopté? Notez. (Allez à la fin).

OUI : A-t-il été diagnostiqué par un vétérinaire? Si oui quel est le diagnostic. Pouvez-vous me décrire les crises? Est-ce qu'il est traité pour de l'épilepsie? Quels médicaments? Parfait. Puis :

est-ce que _____ est toujours en vie?

Non : Quand est-il décédé? De quelles causes? Je suis désolée. Quel âge avait-il au moment de son adoption? Notez. (Allez à la fin)

Oui : Parfait. (Allez à la fin)

Ne sait pas : À quel moment avez-vous perdu la trace de _____? À quel âge avait-il été adopté? Notez. (Allez à la fin).

Est-ce que ----- avait d'autres signes neurologiques?

Oui : décrire

Non : allez à la fin

OUI : Pouvez-vous me décrire un peu comment c'est arrivé? J'aimerais vous envoyer un lien par courriel pour confirmer que ce que vous avez vu est bien la même chose que je décris? Est-ce que vous avez une adresse courriel où je pourrais vous envoyer ce lien?

OUI : Prendre l'adresse en note. Si c'est bien la même chose, acceptez-vous de répondre à un questionnaire? Nous pouvons vous l'envoyer par la poste ou par courriel. Que préférez-vous? Si par la poste, vous recevrez une enveloppe préaffranchie pour nous retourner le questionnaire rempli.

NON : Est-ce que je peux vous envoyer une vidéo d'un chien bouledogue avec des tremblements de tête sur DVD par la poste? Si oui, notez l'adresse. Acceptez-vous de répondre à un questionnaire? Nous pouvons vous l'envoyer par la poste. Nous vous enverrons alors une enveloppe préaffranchie pour que vous puissiez nous retourner le questionnaire rempli.

Si oui, convenir de la prochaine étape et allez à la fin. Sinon, malheureusement, on ne peut inclure dans l'étude et allez à la fin (pas de question sur si l'animal toujours en vie? Épileptique?)

FIN : Je vous remercie grandement de votre temps et vos réponses et si vous voulez me contacter, je peux vous donner mon numéro de téléphone ou mon courriel, le 450-773-8521 ext 0156 ou stephanie.dugas@umontreal.ca. Merci beaucoup. Bonne journée!

Annexe 2 : Modèle de courriel standardisé étude de prévalence

Bonjour madame, monsieur.

Tel que convenu au téléphone, voici le lien de la vidéo d'un bouledogue anglais présentant du "head bobbing": <http://www.youtube.com/watch?v=cVkriAHlKVM>

S'il-vous-plaît, visionnez la vidéo et répondez ensuite à ces questions, simplement en répondant à ce courriel à l'adresse courriel suivante.

Questions :

- 1) Avez-vous visionné la vidéo du chien avec « head bobbing »?
- 2) Votre chien X a-t-il souffert de tremblements similaires à ceux observés sur la vidéo?
- 3) Si oui à la question #2, pouvons-nous compter sur votre appui pour la 2e phase du projet qui consiste à répondre à un questionnaire plus détaillé sur le cours de la maladie chez votre chien?
- 4) Si non à la question #2, est-ce que X souffrait de
 - a) convulsions, crises épileptiformes ou épilepsie?
 - b) de troubles du comportement (ex. troubles obsessifs-compulsifs, anxiété, fly biting, etc.)?

Votre participation à ce projet de recherche est grandement appréciée! Nous attendons votre réponse impatiemment.

Au plaisir,

--

Stéphanie Dugas

DMV, résidente en neurologie Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) Hôpital des animaux de compagnie Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal Tél bureau: [\(450\) 773-8521 ext: 0156](tel:(450)773-8521)

Lili Bergeron

Étudiante finissante, médecine vétérinaire Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Montréal

Annexe 3 : Questionnaire détaillé STET, version française

I) SECTION I : CONFIRMATION VIDÉO

1) Avez-vous visionné la vidéo du bouledogue anglais présentant du « head bobbing » ?

Oui ☐ Non ☐

Si OUI, allez à la question no.2.

Si NON, svp visualisez le vidéo au lien suivant :
<http://www.youtube.com/watch?v=cVkriAHIKVM> puis revenez à la question no.2.

2) Votre chien _____ a-t-il souffert de tremblements
PRÉNOM DE VOTRE CHIEN
similaires à ceux observés sur la vidéo depuis que vous possédez votre animal?

Oui ☐ Non ☐

Si NON,

a) votre chien a-t-il souffert d'un **autre type de tremblement** de tête?

Oui ☐ Non ☐

- Si **oui**, qu'est-ce qui est différent entre les tremblements du chien sur la vidéo et ceux de votre chien?

- Si **non**, merci d'avoir pris le temps de visionner la vidéo. SVP répondre aux questions à la **SECTION V, VI et VII**. Ceci devrait prendre une dizaine de minutes. Toutes les réponses sont

strictement confidentielles et l'identité des animaux, des propriétaires et des éleveurs ne sera dévoilée en aucun cas sans consentement préalable.

Si OUI,

Pourriez-vous s'il-vous-plaît **continuer le questionnaire**? Ceci prendra de 30 à 60 minutes. Ayez en main les dossiers médicaux et la documentation concernant l'origine de votre animal si vous les avez. Le questionnaire peut-être arrêté et repris plus tard à l'endroit arrêté si vous devez faire une pause. Toutes les réponses sont strictement confidentielles et l'identité des animaux, des propriétaires et des éleveurs ne sera dévoilée en aucun cas sans consentement préalable.

II) SECTION II : TREMBLEMENTS DE TÊTE

Un ÉPISODE de tremblements se définit comme DES TREMBLEMENTS CONTINUS PENDANT QUELQUES SECONDES À PLUSIEURS MINUTES. La FIN de l'épisode correspond à UN ARRÊT DES TREMBLEMENTS POUR PLUS DE 5 MINUTES. Des tremblements de quelques secondes à intervalle de moins de 5 minutes comptent donc pour le même épisode.

SECTION II-A) DESCRIPTION DES ÉPISODES

1) Quelles parties du corps de votre chien tremblaient lors des épisodes?
(Encerclez la ou les lettres correspondant à votre réponse)

- a)** Tête
- b)** 1 ou 2 membres antérieurs
- c)** Cou
- d)** Tronc
- e)** 1 ou 2 membres postérieurs

2) La tête faisait-elle des mouvements de OUI ou de NON? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) Mouvements de OUI
- b) Mouvements de NON
- c) Les 2
- d) Je ne sais pas

3) Durant l'épisode, est-ce que l'état d'alerte ou **l'état de conscience** de votre animal était :
(Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) complètement normal
- b) possiblement altéré/anormal
- c) définitivement anormal
- d) je ne sais pas

I) Si vous avez choisi **b)** ou **c)**, **décrivez** en quelques mots ce que faisait votre chien pour que vous pensiez que son état de conscience était altéré :

4) Durant l'épisode, est-ce que votre animal **répondait à son nom**?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

5) Durant l'épisode, est-ce que votre animal **dormait**?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

I) Si oui, est-ce que les **tremblements** cessaient **durant le sommeil**?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

6) Est-ce que **l'amplitude des mouvements de la tête** vous semblait toujours la même d'un épisode à l'autre?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

- 7) Quelle est l'**amplitude approximative** des mouvements de la tête? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)
- a) plus grande que sur la vidéo visionnée
 - b) plus petite que sur la vidéo visionnée
 - c) elle était **variable**, parfois plus grande, parfois plus petite que sur la vidéo.
 - d) je ne sais pas

- 8) Y avait-il **d'autres signes** associés aux épisodes de tremblements (salivation, vomissements, diarrhée, léthargie, boiterie ou autres)?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

Si oui, nommez.

- 9) Avez-vous noté des **changements de comportement** (léthargie, anxiété, nervosité, etc.) associés aux épisodes de tremblements?

Oui ☐ Non ☐

Si OUI,

I) **Nommez** ces changements de comportement.

II) **À quel moment** survenaient ces changements de comportement?
(Encerclez **la ou les** lettres appropriées) :

a) pendant les épisodes

b) avant les épisodes. Notez la durée :

c) après les épisodes. Notez la durée :

10) Pouviez-vous interrompre les épisodes? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** Oui, toujours
- b)** Oui, souvent
- c)** Oui, parfois
- d)** Non
- e)** Je n'ai pas essayé

Si OUI (**a, b ou c**),

I) Par **quel moyen?** (Encerclez **la ou les lettres** correspondant à votre réponse)

- a) Tout simplement en attirant son attention par un mouvement ou un son
- b) En le touchant, flattant
- c) En le faisant changer de position (se lever ou se coucher)
- d) En lui offrant une gâterie (nourriture ou jouet favori)
- e) En l'amenant marcher ou jouer ailleurs
- f) Autres : _____ nommez.

11) Que faisait votre chien au début des épisodes en général? (Encerclez **la ou les lettres**

correspondant à votre réponse)

- a)** Il dormait ou somnolait
- b)** Il faisait ses activités régulières
- c)** Il faisait de l'activité physique (jeux, marche, course, nage...)
- d)** Il faisait une activité jugée stressante pour lui (ex : voiture, toiletteur, vétérinaire, contact avec d'autres animaux ou des enfants, etc.)

e) Il n'y avait pas de particularités quand au type d'activité qu'il faisait au moment du début d'un épisode.

12) Les épisodes survenaient principalement à quel **moment de la journée?**

(Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

a) Le matin lors du réveil

b) Durant la journée

c) Durant la nuit

d) Aucun moment particulier

e) Autres. Commentez : _____

13) Quel était l'état émotionnel de votre chien au début des épisodes en général?

(Encerclez la lettre

correspondant à votre réponse)

a) Calme et relaxe (dormait ou somnolait)

b) Stressé et anxieux

c) Il n'y avait pas de particularités quant à l'état émotionnel au moment du début d'un épisode

d) je ne sais pas.

14) Juste avant, pendant ou tout de suite après l'épisode de tremblements, votre chien... (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

a) Pouvait se déplacer normalement

b) Ne pouvait pas se déplacer

c) Pouvait se déplacer, mais avait une posture ou une démarche inhabituelle.

Décrire :

15) Pendant les épisodes de tremblements, votre chien... (Encerclez **la ou les** lettres correspondant à

votre réponse)

- a)** Essayait de se cacher
- b)** Essayait d'arrêter les tremblements avec ses pattes ou en mettant la tête dans des endroits inhabituels
- c)** Jappait excessivement
- d)** Baillait
- e)** Recherchait plus d'attention de votre part qu'à l'habitude
- f)** Fixait un point
- g)** Semblait irrité et anxieux
- h)** aucune de ces réponses

COMMENTAIRES : _____

16) Après les épisodes de tremblements, votre chien... (Encerclez la ou les lettres correspondant à

votre réponse)

- a)** Semblait exténué
- b)** Semblait apeuré ou anormalement excité
- c)** Semblait un peu fatigué
- d)** Semblait tout à fait normal
- e)** Recherchait plus d'attention de votre part qu'à l'habitude
- f)** Je ne sais pas

17) Semble-t-il y avoir un **élément déclencheur** d'épisode?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

Si OUI,

l) Le ou lesquels selon vous? (Encerclez **la ou les** lettres correspondant à votre réponse)

- a) Un évènement stressant

- b) Une visite chez le vétérinaire
- c) Un voyage en voiture
- d) Une maladie
- e) La vaccination; si oui, y a-t-il un vaccin en particulier?

-
- f) Les jeux
 - g) Les orages
 - h) Une anesthésie
 - i) Un médicament, si oui, lequel?

-
- j) Un changement de diète
 - k) Oestrus (femelle en chaleur)
 - l) Gestation (femelle seulement)
 - m) Un exercice intense
 - n) Autres. Nommez.

II) Quelle est la durée de la période entre l'élément déclencheur et le début de l'épisode de tremblements (en minutes, heures, jours ou semaines)?

18) Y a-t-il eu un évènement spécifique ayant déclenché le tout premier épisode?

Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas ☐

Si oui, quel était-il?

19) Pouvez-vous volontairement (vous-même) déclencher un épisode de tremblements?

Oui ☐ Non ☐ Je n'ai jamais essayé ☐

II) Quel est le nom de la clinique/hôpital et les coordonnées (nom et adresse ou numéro de téléphone) de cet endroit?

III) Nous donnez-vous l'autorisation d'obtenir le dossier médical de votre animal auprès de cet établissement vétérinaire? Oui ☐ Non ☐

SECTION II-C) DURÉE ET EVOLUTION DES ÉPISODES

1) Combien de temps a duré le **premier épisode** approximativement? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

a) Moins de 15 secondes

b) De 15 à 60 secondes

c) De 1 à 5 minutes

d) De 5 à 30 minutes

e) De 30 à 60 minutes

f) De 1 à 3 heures

g) De 3 à 12 heures

i) Plus de 12 heures. Notez la durée :

j) Je ne me souviens pas

2) À quand remonte le **dernier épisode** (date approximative)?

l) S'il-vous-plaît, **décrivez ce dernier épisode en quelques mots**, notant le type de mouvement, la durée, le moment de la journée et toutes autres particularités.

3) Votre chien **a-t-il eu plus d'un épisode?**

Oui ☐ Non ☐

Si NON, allez à la **question 4.**

Si OUI, continuez ici.

A) Quel est le plus grand nombre d'épisodes observés sur une période de 24 heures? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

Rappel: Un ÉPISODE de tremblements se définit comme DES TREMBLEMENTS CONTINUS PENDANT QUELQUES SECONDES À PLUSIEURS MINUTES. La FIN de l'épisode correspond à UN ARRÊT DES TREMBLEMENTS POUR PLUS DE 5 MINUTES. Des tremblements de quelques secondes à intervalle de moins de 5 minutes comptent donc pour le même épisode.

- a) 1
- b) 2 à 5
- c) 6 à 10
- d) 11 à 50
- e) Plus de 50

B) Combien de temps chaque épisode durait-il en moyenne? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) Moins de 15 secondes
- b) De 15 à 60 secondes
- c) De 1 à 5 minutes
- d) De 5 à 30 minutes
- e) De 30 à 60 minutes
- f) De 1 à 3 heures
- g) De 3 à 12 heures
- h) Plus de 12 heures
- i) La durée des épisodes était très **variable** donc je ne peux pas répondre à cette question
- j) Je ne me souviens pas

C) Les tremblements étaient-ils **continus** pendant les épisodes?

a) **Oui**, mon chien tremblait sans cesse, puis les tremblements cessaient durant plus de 5 minutes, marquant la fin de l'épisode.

b) **Non**, mon chien tremblait quelques secondes ou minutes, puis les tremblements arrêtaient pour moins de 5 minutes et reprenaient durant l'épisode.

D) Quelle a été la durée du **plus long** épisode observé?

a) Moins de 15 secondes

b) De 15 à 60 secondes

c) De 1 à 5 minutes

d) De 5 à 30 minutes

e) De 30 à 60 minutes

f) De 1 à 3 heures

g) De 3 à 12 heures

h) Plus de 12 heures

i) Je ne me souviens pas

E) Quelle a été la durée du **plus court** épisode observé?

a) Moins de 15 secondes

b) De 15 à 60 secondes

c) De 1 à 5 minutes

d) De 5 à 30 minutes

e) De 30 à 60 minutes

f) De 1 à 3 heures

g) De 3 à 12 heures

i) Plus de 12 heures

j) Je ne me souviens pas

F) Combien de temps s'est écoulé **entre le tout premier épisode** que vous avez observé et le **deuxième épisode** approximativement? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) 5 minutes
- b) De 5 à 60 minutes
- c) De 1 à 12 heures
- d) De 12 à 48 heures
- e) De 2 à 7 jours
- f) De 1 à 4 semaines
- g) De 1 à 3 mois
- h) De 3 à 6 mois
- i) De 6 à 12 mois
- j) Plus d'un an. Notez le nombre de mois :

k) Je ne me souviens pas

G) Les épisodes survenaient-ils à des **intervalles de temps fixes** entre eux?

Oui ☐ Non ☐ Je ne sais ou ne me souviens pas ☐

I) Si oui, environ de combien de **temps exactement** (minutes, heures, jours ou mois) séparait les épisodes?

II) Si non, combien de **temps en moyenne** séparait les épisodes ?

- a) De 5 minutes à 1 heure
- b) De 1 à 6 heures
- c) De 6 heures à 24 heures
- d) De 1 à 7 jours
- e) De 1 à 4 semaines
- f) De 1 à 3 mois
- g) De 3 à 6 mois

- h)** De 6 à 12 mois
- i)** De 1 à 2 ans
- j)** De 2 à 3 ans
- k)** Plus de 3 ans. Notez le nombre de mois : _____
- l)** Je ne me souviens pas
- m)** **L'intervalle était trop variable** entre les épisodes donc je ne peux répondre à cette question.

H) Quel énoncé correspond le mieux à **l'évolution de la condition** chez votre chien? (Encerchez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** Les épisodes se sont rapprochés progressivement, ont atteint un point de fréquence maximale et puis se sont espacés progressivement.
- b)** Les épisodes étaient très rapprochés au départ puis se sont espacés progressivement.
- c)** Les épisodes se sont rapprochés progressivement, ont atteint un point de fréquence maximale puis se sont arrêtés subitement.
- d)** Les épisodes survenaient de façon erratique (aléatoire) sans tendance à se rapprocher ou s'espacer.
- e)** Aucune de ces réponses. Précisez :

4) Au moment de répondre à ce questionnaire, **avez-vous l'impression que la maladie est disparue/terminée**, ou était-elle terminée au moment du départ/décès de votre chien?

- a)** Oui, il y a/avait longtemps que mon chien n'a/avait pas eu d'épisode de tremblement.
- b)** Non, mon chien a/avait encore des épisodes de temps en temps.
- c)** Non, mon chien a/avait encore des épisodes fréquemment.
- d)** Je ne sais pas.

III) SECTION III : TRAITEMENTS ADMINISTRÉS

- 1) Votre chien a-t-il reçu des traitements (acupuncture, médication, produits naturels, etc.) pour les tremblements de la tête?

Oui ☐ Non ☐

I) Si oui, nommez le premier traitement

A) Quel a été l'effet de ce traitement selon vous? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) A diminué la fréquence des épisodes
- b) A diminué la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- c) A et B
- d) A augmenté la fréquence des épisodes
- e) A augmenté la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- f) D et E
- g) N'a rien changé selon moi
- h) Je ne me souviens plus

B) Pendant combien de temps le traitement a-t-il été administré?

C) Votre chien reçoit-il toujours ce traitement ou l'a-t-il reçu jusqu'à la fin de sa vie?

Oui ☐ Non ☐

I) Si non, pourquoi l'avez-vous arrêté? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a) Inefficace
- b) Trop d'effets secondaires
- c) Trop dispendieux
- d) Autres.

Nommez. _____

II) Si ceci s'applique, nommez le deuxième traitement. _

A) Quel a été l'effet de ce traitement selon vous? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** A diminué la fréquence des épisodes
- b)** A diminué la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- c)** A et B
- d)** A augmenté la fréquence des épisodes
- e)** A augmenté la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- f)** D et E
- g)** N'a rien changé selon moi
- h)** Je ne me souviens plus

B) Pendant combien de temps le traitement a-t-il été administré?

C) Votre chien reçoit-il toujours ce traitement ou l'a-t-il reçu jusqu'à la fin de sa vie?

Oui ☐ Non ☐

I) Si non, pourquoi l'avez-vous arrêté? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** Inefficace
- b)** Trop d'effets secondaires
- c)** Trop dispendieux
- d)** Autres.

Nommez. _____

III) Si ceci s'applique, nommez le troisième traitement.

A) Quel a été l'effet de ce traitement selon vous? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** A diminué la fréquence des épisodes
- b)** A diminué la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- c)** A et B
- d)** A augmenté la fréquence des épisodes
- e)** A augmenté la sévérité (intensité et durée) des épisodes
- f)** D et E
- g)** N'a rien changé selon moi
- h)** Je ne me souviens plus

B) Pendant combien de temps le traitement a-t-il été administré?

C) Votre chien reçoit-il toujours ce traitement ou l'a-t-il reçu jusqu'à la fin de sa vie?

Oui ☐ Non ☐

I) Si non, pourquoi l'avez-vous arrêté? (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse)

- a)** Inefficace
- b)** Trop d'effets secondaires
- c)** Trop dispendieux
- d)** Autres.

Nommez. _____

IV) SECTION IV : AUTRES CONDITIONS MÉDICALES

1) Votre animal souffre-t-il ou souffrait-il d'une autre condition médicale au moment où les épisodes ont commencé?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, nommez.

I) Si oui, est-ce que votre chien a été examiné par un vétérinaire pour cette condition médicale?

Oui ☐ Non ☐

II) Votre chien a-t-il pris une médication pour ce problème?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, nommez.

2) Votre animal a-t-il déjà eu une convulsion ou crise épileptiforme?

Oui ☐ Non ☐

3) Votre chien a-t-il ou avait-il des problèmes de comportement ou des activités jugées anormales tels que l'anxiété de séparation, des troubles obsessifs/compulsifs, agressivité, chasse des mouches invisibles (« fly – biting », « fly-catching »), etc. ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, expliquez.

V) SECTION V : SIGNALEMENT

A) Nom de l'animal :

B) Date de naissance (jour/mois/année) :

C) Sexe : Femelle ☐ Mâle ☐

D) Stérilisation/castration : Oui ☐ Non ☐

Si oui, quelle date (mois/année)?

VI) SECTION VI : PROVENANCE

A) **Pedigree** disponible? : Oui ☐ Non ☐

I) Si OUI, vous pouvez nous faire parvenir une copie par télécopieur au 450-778-8110 à l'attention de Dre Stéphanie Dugas, Service de Neurologie OU par courriel à XXX [OU par courrier postal](#) (CHUV-HAC, 1525 des Vétérinaires, St-Hyacinthe, Qc., J2S 8H5). (Veuillez prendre en note les coordonnées du moyen de votre choix avant de passer à la prochaine question). Ce serait très apprécié!

Veuillez indiquer le mode d'envoi de votre choix

- Télécopieur
- Courrier postal
- Courriel
- Je ne les envoie pas

B) D'où votre animal a-t-il été obtenu?

C) S'il provient d'un éleveur, quel est le **nom de l'élevage** (et coordonnées si disponibles)?

D) Quel **âge** avait votre chien **au moment de son adoption** (en semaines ou en mois)?

E) S'il avait **plus de 6 mois** au moment de son adoption, connaissez-vous le **propriétaire précédent**? Oui ☐ Non ☐

I) Si OUI, pouvez-vous nous donner ses **coordonnées** (nom, téléphone, adresse courriel, autre)? Oui ☐ Non ☐

VII) SECTION VII : SURVIE ET DÉCÈS

1) Votre chien est-il **toujours vivant**? Oui ☐ Non ☐ Je ne sais pas ☐

I) Si « **je ne sais pas** » ou « **non** », notez la date du décès ou de la perte/vente/don de l'animal (mois/année) :

II) Si « **non** », quelle a été la **cause du décès** (Encerclez la lettre correspondant à votre réponse) :

a) Je ne sais pas

b) Maladie connue (nommez la maladie en cause) :

I) Est-ce que ce diagnostic a été posé par un vétérinaire? Oui ☐
Non ☐

c) Accident/blessure grave

VIII) SECTION VIII : VIDÉO

A) Avez-vous **filmé les épisodes** de tremblements de tête de votre chien? : Oui ☐
Non ☐

Si oui, vous pouvez nous faire parvenir une copie sur CD par la poste à l'attention de Dre Stéphanie Dugas (CHUV-HAC, 1525 des Vétérinaires, St-Hyacinthe, Qc., J2S 8H5) OU par courriel à XXX [ou par autre moyen de partage de fichier sécurisé sur internet \(ex. dropbox\)](#). (Veuillez prendre en note les coordonnées du moyen de votre choix maintenant). Ce serait très apprécié!

Veuillez indiquer le mode d'envoi de votre choix

- Courrier postal
- Courriel ou autre moyen en ligne
- Je ne les envoie pas.

Annexe 4 : Questionnaire détaillé STET, version anglaise

I) SECTION I : VIDEO CONFIRMATION

1) Have you watched the video of the English bulldog suffering from « head bobbing » ?

Yes ☐ No ☐

If YES, go to question number 2.

If NO, please watch the video on You Tube :
<http://www.youtube.com/watch?v=cVkriAHIKVM> and answer question number 2.

2) Has your dog _____ first name _____ suffered any tremors similar to the one observed in the video while in your possession?

Yes ☐ No ☐

If NO,

a) Has your dog suffered any other type of head tremors?

Yes ☐ No ☐

o If Yes, what is different in the bobbing observed on your dog and that in the film?

o If no, thank you for watching the video. Please answer questions in SECTIONS V, VI and VII. This should take about ten minutes. The answers are strictly

confidential and the identity of the animals, owners or breeders will not be revealed without your consent.

If YES,

o Could you please continue with the questionnaire? This should take between 30 and 60 minutes. Have a copy of medical records and any documentation on the origin of your dog. You can stop the questionnaire at any time and start back where you left off if you need to pause. The answers are strictly confidential and the identity of the animals, owners or breeders will not be revealed without your consent.

o

SECTION II A : HEAD BOBBING

An EPISODE of bobbing is defined as CONTINUOUS BOBBING FROM A FEW SECONDS TO SEVERAL MINUTES. The episode is considered finished when THE BOBBING HAS STOPPED for at least 5 minutes. Bobbing for a few seconds within the five minute period is considered part of the said episode.

SECTION II-A) DESCRIPTION OF EPISODES

1) What parts of your dog's body were trembling during these episodes? (Circle the letter or letters corresponding to your answer)

- a) Head
- b) One or both front limbs
- c) Neck
- d) Trunk or barrel
- e) One or both back limbs

2) Was the head bobbing in a YES motion or NO motion? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) YES motion
- b) NO motion
- c) Both
- d) I don't know

3) During the episode, what was your animal's condition of alertness or consciousness?
(Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Completely normal
- b) Possibly changed or abnormal
- c) Definitely abnormal
- d) I don't know

I) If you chose b) or c), describe in a few words what the dog was doing that made you think its behaviour was modified :

4) During the episode, was your dog reacting to his name?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

5) During the episode, was it sleeping?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

I) If Yes, did the tremors stop while the dog was asleep?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

6) Did the range of motion of the head seem similar from one episode to the other?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

7) What was the approximate range of the head motion? Circle the letter corresponding to your answer)

a) greater than in the video

b) lesser than in the video

c) variable, sometimes greater and sometimes lesser.

d) I don't know

8) Were there other signs linked to the bobbing episodes like salivation, vomiting, diarrhea, torpor, limping, etc)?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

If Yes, which ones.

9) Have you notice any behavioral changes (torpor, stress, nervousness, etc.) linked to the bobbing episodes?

Yes ☐ No ☐

If YES,

I) Name the behavioral changes.

II) At what moment did these changes occur? (Circle any appropriate letters):

a) During the episodes

b) Before the episodes. Indicate the duration :

c) After the episodes. Indicate the duration :

10) Could you put an end to the episodes? (Circle the letter corresponding to your answer)

a) Yes, always

b) Yes, often

c) Yes, sometimes

d) No

e) I did not try

If YES (a, b or c),

I) How? (Circle all the letters corresponding to your answer)

a) Simply by getting the dog's attention by a simple movement

b) By touching or petting it

c) By having the dog change its position (getting up or lying down)

d) By offering a treat (food or favorite toy)

e) By taking it for a walk or playing with it

f) Others Explain :

11) In general, what was the dog doing when the episodes started? (Circle any letters corresponding to your answer)

- a) The dog was sleeping or dozing
- b) It was just going about its regular business
- c) It was doing physical activity (playing, walking, running, swimming...)
- d) It was doing a physical activity considered stressful for him (ex : in the car, groomer, veterinarian, contact with other animals or children, etc.)
- e) There was nothing particular about any type of activity the dog was doing when the episode started.

12) The episodes happened most often at what time of the day? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) In the morning when the dog was getting up
- b) During the day
- c) At night
- d) No any particular given time
- e) Other times. Comment:

13) In what emotional state was the dog when the episodes started in general? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Calm and relaxed (sleeping or drowsy)
- b) Stressed and anxious

c) Nothing in particular noticeable in the emotional state at the beginning of the episode.

d) I don't know.

14) Just prior to, during or immediately after the bobbing episode, your dog ... (Circle the letter corresponding to your answer)

a) Could move freely

b) Could not move

c) Could move, but had a peculiar posture demeanor. Please describe :

15) During the bobbing episodes, your dog was ... (Circle any letters corresponding to your answer)

a) Trying to hide

b) Trying to stop the tremors with its paws or putting its head in awkward places

c) Barking excessively

d) Yawning

e) Looking for more attention than usual

f) Looking at a fixed point

g) Seemed irritated and anxious

h) Doing none of the above

COMMENTS : _____

16) After the bobbing episodes, your dog... (Circle any letters corresponding to your answers)

- a) Seemed exhausted
- b) Seemed scared or rather excited
- c) Seemed a little tired
- d) Seemed absolutely normal
- e) Looked for more attention than usual on your part
- f) I don't know

17) Did you notice any trigger for the episodes?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

If YES,

I) Which ones? (Circle any letters corresponding to your answers)

- a) A stressful event
- b) A visit to the veterinarian
- c) A trip in the car
- d) Illness
- e) A vaccine; if yes, any one in particular?

f) Games

g) Storms

h) Anesthesia

i) Medication, if yes, which one ?

- j) A change in diet
 - k) Oestrus (heat period)
 - l) Pregnancy
 - m) Intense exercise
 - n) Others. Explain.
-

II) What is the duration of the period between the trigger and the start of the bobbing episodes (in minutes, hours, days or weeks)?

18) Was there a specific event that caused the very first episode?

Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

If yes, explain?

19) Could you voluntarily (yourself) cause a bobbing episode?

Yes ☐ No ☐ I never tried ☐

If yes, how?

SECTION II - B) THE FIRST EPISODE

1) During the first episode, did you think your dog was having an epileptic seizure or convulsions? Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

2) Can you give an approximate date when you noticed the first head bobbing episode (month/year)?

3) Have you consulted a veterinarian for this problem? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Yes, after the very first episode
- b) Yes, after a few episodes
- c) No
- d) I don't remember

If NO (you have circled c or d), go to section II-C.

If YES (you have circled a or b), go on here.

I) What diagnostic was given? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Epilepsy
 - b) Motion disorder
 - c) The vet did not know or did not say
 - d) I don't remember
 - e) Other, explain:
-

II) What is the name of the clinic or hospital and contact information (name and address or phone number)?

III) Do you give us permission to get your animal's medical record from this establishment? Yes ☐ No ☐

SECTION II-C) LENGTH AND EVOLUTION OF THESE EPISODES

1) Approximately how long was the first episode? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Less than 15 seconds
- b) From 15 to 60 seconds
- c) From 1 to 5 minutes
- d) From 5 to 30 minutes
- e) From 30 to 60 minutes
- f) From 1 to 3 hours
- g) From 3 to 12 hours
- i) More than 12 hours. Indicate the duration :

j) I don't remember

2) When was the latest episode (approximate date)?

I) Please, describe this last episode in a few words, indicating the type of nodding, the duration, the time of day and any other details.

3) Did your dog have more than one episode?

Yes ☐ No ☐

If NO, go to question 4.

If YES, go on here.

A) What is the greatest number of episodes noticed in one period of 24 hours?
(Circle the letter corresponding to your answer)

Remember: A bobbing EPISODE is defined as CONTINUOUS TREMORS LASTING FROM A FEW SECONDS TO SEVERAL MINUTES. An episode ends WHEN TREMORS STOP FOR MORE THAN FIVE MINUTES. Any tremors for a few seconds within the five minute time frame are part of the same episode.

- a) 1
- b) 2 to 5
- c) 6 to 10
- d) 11 to 50
- e) More than 50

B) How long did each episode last on average? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Less than 15 seconds
- b) From 15 to 60 seconds
- c) From 1 to 5 minutes
- d) From 5 to 30 minutes
- e) From 30 to 60 minutes
- f) From 1 to 3 hours

- g) From 3 to 12 hours
- h) More than 12 hours
- i) The duration of the episodes varied a lot, so I cannot answer the question
- j) I don't remember

C) Were the tremors continuous during the episodes?

- a) Yes, my dog was trembling continuously, then it would stop for more than 5 minutes, indicating the end of the episode.
- b) No, my dog would tremble for a few seconds or minutes, then it would stop for less than 5 minutes and start over during the episode.

D) How long was the longest observed episode?

- a) Less than 15 seconds
- b) From 15 to 60 seconds
- c) From 1 to 5 minutes
- d) From 5 to 30 minutes
- e) From 30 to 60 minutes
- f) From 1 to 3 hours
- g) From 3 to 12 hours
- h) More than 12 hours
- i) I don't remember

E) How long was the shortest observed episode?

- a) Less than 15 seconds

- b) From 15 to 60 seconds
- c) From 1 to 5 minutes
- d) From 5 to 30 minutes
- e) From 30 to 60 minutes
- f) From 1 to 3 hours
- g) From 3 to 12 hours
- i) More than 12 hours
- j) I don't remember

F) Approximately how much time passed between the very first observed episode and the second episode? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) 5 minutes
- b) From 5 to 60 minutes
- c) From 1 to 12 hours
- d) From 12 to 48 hours
- e) From 2 to 7 days
- f) From 1 to 4 weeks
- g) From 1 to 3 months
- h) From 3 to 6 months
- i) From 6 to 12 months
- j) More than a year. Indicate the number of months:

- k) I don't remember

G) Did the episodes happen in a fixed intervals?

Yes ☐ No ☐ I don't know or I don't remember ☐

I) If Yes, how much time exactly (minutes, hours, days ou months) between the episodes?

II) If no, how much time on average separated the episodes ?

a) From 5 minutes to 1 hour

b) From 1 to 6 hours

c) From 6 hours to 24 hours

d) From 1 to 7 days

e) From 1 to 4 weeks

f) From 1 to 3 months

g) From 3 to 6 months

h) From 6 to 12 months

i) From 1 to 2 years

j) From 2 to 3 years

k) More than 3 years. Indicate the number of months : _____

l) I don't remember

m) The time cycle was too varied between the episodes, so I cannot answer the question.

H) Which of the following phrases better describes the evolution of your dog's condition? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) The episodes became progressively more frequent then reached a maximum and then progressively less frequent.
- b) The episodes were very close together at the outset, but then became less frequent.
- c) The episodes became progressively more frequent, up to a certain point, then stopped completely.
- d) The episodes happened in an erratic fashion (randomly) without becoming more or less frequent.
- e) None of the above. Please explain :

4) When filling out the questionnaire, are you under the impression that the disease is gone or terminated, or was it terminated when the dog departed or died?

- a) Yes, it has, or had been a long time since the dog has or had a bobbing episode.
- b) No, my dog has or had episodes from time to time.
- c) No, my dog has or still had frequent episodes
- d) I don't know.

III) SECTION III : TREATMENTS

1) Did your dog have any treatments (acupuncture, medication, natural products, etc.) for its head bobbing?

Yes ☐ No ☐

I) If Yes, name the first treatment

A) According to you, what was the effect of this first treatment? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) It diminished the frequency of the episodes
- b) It diminished the severity (intensity or duration) of the episodes
- c) A and B
- d) It increased the frequency of the episodes
- e) It increased the severity (intensity and duration) of the episodes
- f) D and E
- g) According to me, it did not change anything
- h) I don't remember

B) How long did this treatment last?

C) Does your dog still receive this treatment or did the dog receive the treatment until its death.

Yes ☐ No ☐

I) If no, why did you stop? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Inefficient
- b) Too much side effects
- c) Too costly
- d) Others. Indicate reason. _____

II) If it applies, indicate the second treatment.

A) According to you, what was the effect of this second treatment? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) It diminished the frequency of the episodes
- b) It diminished the severity (intensity or duration) of the episodes
- c) A and B
- d) It increased the frequency of the episodes
- e) It increased the severity (intensity and duration) of the episodes
- f) D and E
- g) According to me, it did not change anything
- h) I don't remember

B) How long did this treatment last?

C) Does your dog still receive this treatment or did the dog receive the treatment until its death.

Yes ☐ No ☐

I) If no, why did you stop? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Inefficient
- b) Too much side effects
- c) Too costly
- d) Others. Indicate reason. _____

III) If it applies, indicate the third treatment.

A) According to you, what was the effect of this third treatment? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) It diminished the frequency of the episodes
- b) It diminished the severity (intensity or duration) of the episodes
- c) A and B
- d) It increased the frequency of the episodes
- e) It increased the severity (intensity and duration) of the episodes
- f) D and E
- g) According to me, it did not change anything
- h) I don't remember

B) How long did this treatment last?

C) Does your dog still receive this treatment or did the dog receive the treatment until its death.

Yes ☐ No ☐

I) If no, why did you stop? (Circle the letter corresponding to your answer)

- a) Inefficient
- b) Too much side effects
- c) Too costly
- d) Others. Indicate reason. _____

IV) SECTION IV : OTHER MEDICAL CONDITIONS

1) Was your animal suffering from any other medical condition when the episodes started?

Yes ☐ No ☐

If Yes, please indicate.

I) If Yes, was your dog examined by a veterinarian for this medical condition?

Yes ☐ No ☐

II) Did your dog take any medication for this problem?

Yes ☐ No ☐

If Yes, please indicate

2) Has your dog had any epileptiform convulsion?

Yes ☐ No ☐

3) Did your dog have any problems, behaviour or activities considered abnormal such as separation anxiety, obsessive/compulsive behaviour, aggressiveness, invisible fly hunting (« fly-biting », « fly-catching »), etc. ?

Yes ☐ No ☐

If Yes, please explain.

V) SECTION V : IDENTIFICATION

A) Name of the animal :

B) Date of birth (day/month/year) :

C) Sex : Female ☐ Male ☐

D) Sterilisation/castration : Yes ☐ No ☐

I Yes, what date (month/year)?

VI) SECTION VI : ORIGINE

A) Pedigree available? : Yes ☐ No ☐

I) If YES, could you send a copie by fax at 450-778-8110 care of Dr Stéphanie Dugas, Service de Neurologie OR e-mail at XXX OU par courrier postal (CHUV-HAC, 1525 des Vétérinaires, St-Hyacinthe, Qc., J2S 8H5). (Please note the data concerning the means of communication of your choice before going to the next question). It would be very much appreciated!

Please indicate the mean of communication you have chosen

- Fax
- Regular mail
- E-mail
- I will not send the information

B) Where did you get your dog?

C) If your dog comes from a breeder, what is the name of the breeder (with coordinates, if possible)?

D) How old was the dog at the time of adoption (in weeks or months)?

E) If the dog was more than 6 months at the time of adoption, do you know the previous owner? Yes ☐ No ☐

I) If YES, do you have his private information (name telephone, e-mail address, etc)?

Yes ☐ No ☐

VII) SECTION VII : SURVIVAL AND DEATH

1) Is your dog still alive? Yes ☐ No ☐ I don't know ☐

I) If you don't know or if the dog is dead, indicate the date of death ou when you lost it or got rid of it (month/year) :

II) If « no », what was the cause of death (Circle the letter corresponding to your answer) :

a) I don't know

b) Known illness (indicate what illness) :

I) Was this diagnostic given by a veterinarian? Yes ☐ No ☐

c) Accident/serious accident

VIII) SECTION VIII : VIDEO

A) Did you film the head bobbing episodes? : Yes ☐ No ☐

If Yes, could you send a CD copy by mail to Dr Stéphanie Dugas (CHUV-HAC, 1525 des Vétérinaires, St-Hyacinthe, Qc., J2S 8H5) or by e-mail to XXX or by any other secure means on Internet, for example, dropbox. (Please take note of addresses for your preferred means of communication). It would be greatly appreciated!

Please indicate the means of communication you have chosen

- Regular mail
- E-mail or any other in-line communication
- I will not send the information

Annexe 5 : Formulaire de consentement



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE VÉTÉRAIRE
Faculté de médecine vétérinaire

Formulaire de Consentement

Projet de recherche clinique

**Caractérisation, bilan diagnostique, prévalence et analyse de pedigree
du « Head bobbing » chez les bouledogues dogs anglais**

Date : _____

Nom du patient : _____

Numéro du patient : _____

Nom du client : _____

Objectifs du projet :

- Caractériser la maladie (définir l'âge à l'apparition de la maladie, les signes cliniques, leur fréquence et durée, la réponse à certains médicaments utilisés, les facteurs déclencheurs, et finalement les résultats des tests diagnostiques effectués.
- Établir la prévalence de la maladie chez la race au Québec et en Ontario.
- Exclure les étiologies autre que génétique (à l'aide d'un bilan diagnostique complet de sujets affectés, nous espérons pouvoir éliminer d'autres étiologies telles que l'épilepsie, les maladies métaboliques, endocriniennes et congénitales)
- Déterminer si la maladie est transmise génétiquement et si oui, selon quel mode (en construisant un arbre généalogique et en effectuant une analyse de pedigree sur ces sujets).

Procédures et examens effectués durant ce projet de recherche dont le coût est ajusté pour la recherche selon la politique du CHUV :

- Consultation avec un neurologue vétérinaire
- Examens sanguins complets (hématologie, biochimie, cortisol de base, T4 totale, gaz sanguin, ammoniaque sanguin. Entre 10 et 15 mL de sang seront prélevés.)
- Analyse urinaire (Prélèvement par cystocentèse)
- Électroencéphalogramme
- Anesthésie générale pour :
 - Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec analyse du radiologiste
 - Ponction du liquide céphalo-rachidien (LCR) avec analyse cytologique
 - Biopsie musculaire avec analyse histopathologique
- Hospitalisation reliée aux procédures à l'unité des soins continus

Frais non-couverts par ce projet de recherche

- Tout médicament ou thérapie visant le traitement du « Head bobbing »
- Frais de réévaluation ou suivi avec le Service de Neurologie
- Tout frais encourus par une complication des procédures effectuées.

Les complications possibles incluent :

- **Pour l'anesthésie :** Hypotension, hypo/hyperthermie, vomissements, oesophagites, pneumonie par aspiration, obstructions des voies respiratoires au réveil, arrêt respiratoire, arrêt cardiaque (décès).
- **Pour l'IRM :** Aucune autre que celles listées pour l'anesthésie générale.
- **Pour la ponction de LCR :** Hémorragies ou contact de la moelle épinière pouvant mener à l'arrêt respiratoire ou une parésie/paralysie des membres.
- **Pour la biopsie musculaire :** Infection ou déhiscence de la plaie, hémorragie.

Consentement :

Je, _____, consens à ce que mon bouledogue anglais nommé _____
NOM en lettres moulées NOM en lettres moulées

soit admis dans le projet de recherche clinique de Dre Stéphanie Dugas et son équipe visant à caractériser le « Head bobbing » chez le bouledogue anglais. Je m'engage à répondre au questionnaire détaillé et j'autorise que les procédures choisies parmi la liste ci-dessus soient effectuées. J'ai été bien informé des risques et des complications possibles et on a répondu à mes questions sur la maladie et l'ensemble des procédures.

Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique d'utilisation des animaux de l'Université de Montréal. Je réalise que dans l'éventualité d'une complication, l'équipe fera tout ce qui est en son pouvoir pour rétablir la santé de mon chien, mais que si ceci s'avérait impossible, je ne pourrais tenir le CHUV ou le vétérinaire responsable du décès de mon animal.

SIGNATURE DU PROPRIÉTAIRE

NUMÉRO TÉL URGENCE

DATE JJ/MM/AA

SIGNATURE DU VÉTÉRINAIRE

DATE JJ/MM/AA

Annexe 6 : Protocole d'anesthésie générale

B) Anesthésie générale :

☐ Non nécessaire, *passez à la section 24*

☐ Contre-indiquée, *justifiez :*

☒ Oui, *complétez cette section :*

NOM DU RESPONSABLE : **Dre Stéphanie Dugas avec l'anesthésiste de service**

Durée prévue de l'anesthésie : **90 à 120 minutes**

☐ Avec réveil

☒ Sans réveil

Évaluation préopératoire, *précisez :* **Examen physique général, examens sanguins complets**

Monitoring durant l'anesthésie, *précisez :* **signes vitaux, oxymètre de pouls, capnogramme, pression non-invasive oscillométrique, électrocardiogramme à la sortie de l'IRM.**

Traitement de support : ☒ Fluides, *complétez dans le tableau* ☒ Chaleur ☒ Respirateur

	Agent(s)	Dose(s) (mg/kg)	Voie(s)
Préanesthésie	1) Butorphanol	1) 0.2	1) IM (intramusculaire)
	2) Acépromazine	2) 0.02	2) IM (intramusculaire)
Induction	1) Propofol	1) 4 puis à effet	1) IV (intraveineuse)
	2)	2)	2) Sélectionnez
Maintien	1) Isoflurane	1) à effet	1) AUTRES, précisez : inhalation
	2)	2)	2) Sélectionnez
Traitement de support	1) chaleur	1) tapis chauffant à la sortie de l'IRM	1)
	2)	2)	2)
Fluidothérapie	1) LRS	1) 5-10 mL/kg/hr	1)
	2)	2)	2)
Bloqueur neuromusculaire	1)	1)	1)
	2)	2)	2)

24) ANALGÉSIE

Une analgésie adéquate doit être utilisée après toute chirurgie, manipulation invasive ou stéréotaxique ou lors de toute manipulation où il est possible qu'un animal souffre.

- ☐ Non nécessaire, passez à la section 25
☐ Contre-indiquée, justifiez :
☒ Oui, complétez cette section :

NOM DU RESPONSABLE : **Stéphanie Dugas avec l'anesthésiste de service**

Espèce(s)	Agent(s)	Dose(s) (mg/kg)	Fréquence	Voie(s)	Durée
Canine	Metacam	0.1	1 fois par jour	PO (per os)	1 à 3 jours au besoin si douleur post-opératoire
Sélectionnez				Sélectionnez	
Sélectionnez				Sélectionnez	
Sélectionnez				Sélectionnez	

25) SURVEILLANCE POSTOPÉRAIRE (SI AVEC RÉVEIL)

NOM DU RESPONSABLE : **Stéphanie Dugas avec l'anesthésiste de service**

Type de surveillance : ☒ Observation ☐ Télémétrie ☐ Autre :

Fréquence : **aux heures** Durée (jours) : **2 à 24 h**

Commentaires additionnels : **l'animal sera hospitalisé aux soins continus jusqu'à son congé de l'hôpital**

5) Anesthésie générale pour imagerie par résonance magnétique du cerveau, analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) et biopsie musculaire - de 90 à 120 minutes. Les animaux seront hospitalisés au CHUV pour un maximum de 24 heures ensuite afin de récupérer de l'anesthésie. L'anesthésiste clinicien effectuera l'anesthésie selon les règles de l'art. Un cathéter intraveineux sera posé, des médicaments anesthésiques seront injectés puis inhalés pour maintenir l'anesthésie. L'animal sera transféré à la salle de résonance magnétique et les images seront acquises en 45 à 60 minutes. L'animal sera ensuite ramené à la salle pré-opératoire et un site de biopsie sera rasé et nettoyer aseptiquement. Une petite biopsie (de 1 à 2 cm de diamètre) du muscle sera obtenue par incision du muscle au bistouri puis la peau sera réapposer avec 2 à 3 points de sutures. Le tout devrait prendre 15 minutes. Une petite région de peau à l'aspect dorsal du cou sera ensuite rasée et nettoyée afin d'effectuer une ponction de LCR de façon stérile. Le chien, toujours anesthésié, sera tenu en position requise sur le côté avec la tête recourbée vers le bas et la ponction sera effectuée à l'aide d'une aiguille spinale par le neurologue ou le résident de neurologie. L'anesthésie sera tout de suite arrêtée une fois l'échantillon obtenu. Ceci devrait prendre entre 5 et 15 minutes Le chien récupérera en salle de réveil pour 1 à 2 heures avant d'être amené aux Soins continus, où il sera surveillé jusqu'à son congé de l'hôpital.